

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-511838

(P2002-511838A)

(43) 公表日 平成14年4月16日 (2002.4.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	P I	フォーマット (参考)
C 0 7 C 291/04		C 0 7 C 291/04	
A 6 1 K 7/16		A 6 1 K 7/16	
31/13		31/13	
31/15		31/15	
A 6 1 P 1/02		A 6 1 P 1/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-521723	(71) 出願人	チルドレンズ ホスピタル メディカル センター アメリカ合衆国45229 オハイオ州, シン シナティ, バーネット アベニュー 3333
(86) (22) 出願日	平成9年11月5日 (1997.11.5)	(71) 出願人	ザ ユニバーシティ オブ アクロン アメリカ合衆国オハイオ, アクロン, イー スト ブックテル アベニュー 302
(85) 翻訳文提出日	平成11年5月10日 (1999.5.10)	(72) 発明者	ザルズマン, アンドリュウ, エル. アメリカ合衆国 オハイオ, シンシナティ, カグラール ミル ロード 8290
(86) 国際出願番号	PCT/US 97/20104	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)
(87) 国際公開番号	WO 98/19996		
(87) 国際公開日	平成10年5月14日 (1998.5.14)		
(31) 優先権主張番号	08/746, 431		
(32) 優先日	平成8年11月8日 (1996.11.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 肺高血圧症およびその他の適応症用の一酸化窒素供与化合物および医薬組成物

(57) 【要約】

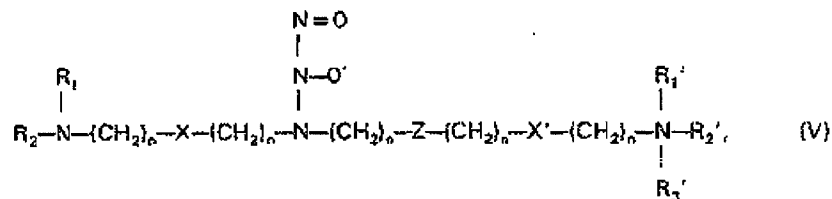
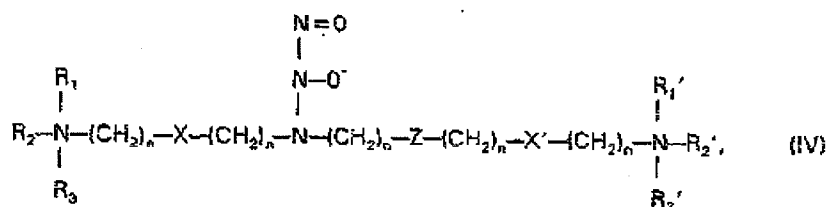
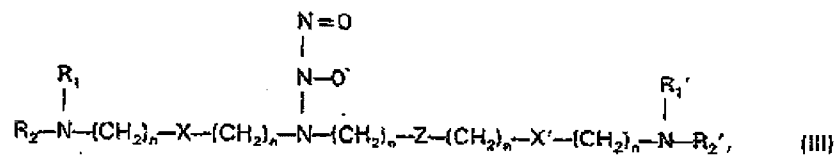
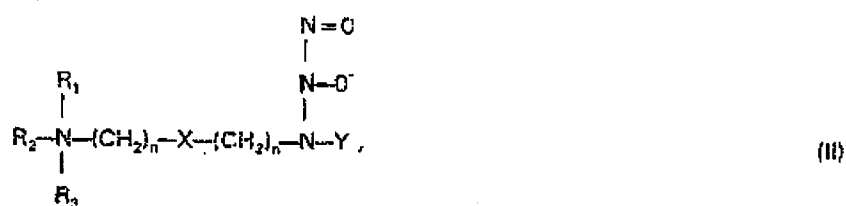
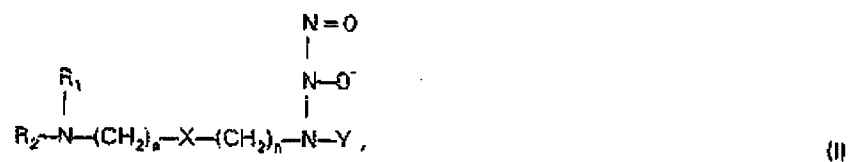
本発明は、一酸化窒素が粘膜の上皮単層を横切って通過して放出される粘膜の先端表面に、一酸化窒素を放出させるための一酸化窒素 (NO) 供与化合物およびこのような一酸化窒素 (NO) 供与化合物を含有する医薬組成物に関する。これらのNO供与化合物には、ポリアルキレンアミンNO供与化合物ならびに三級および四級アミノ脂肪族NO供与化合物が含まれる。本発明の化合物および組成物は、粘膜表面を横切るNOの放出が望まれる全ての状態に有用である。例えば、本発明の化合物および組成物は、肺高血圧症、男性の性的不能、および数種の他の特別の症状の状態に特に有用である。

(2)

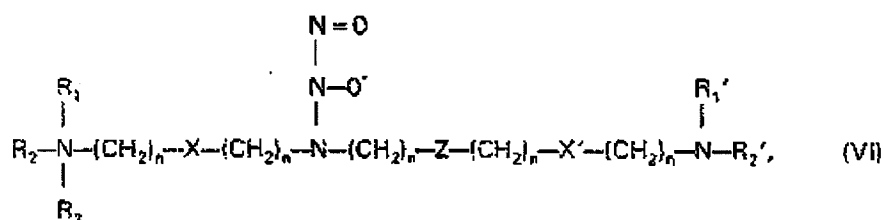
特表2002-511838

【特許請求の範囲】

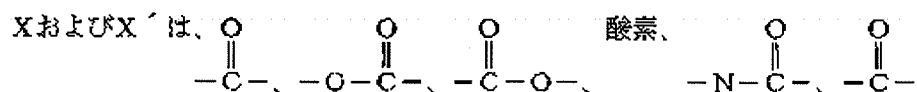
1. 下記化合物あるいはその塩からなる群から選択される化合物：



および



各式中、



N-、アルキレン、アルケニレンおよび H からなる群から独立して選択さ
 $-\text{N}-$

れ；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

Zは、 H およびアルキレンからなる群から選択され；
 $-\text{N}-$

R₁、R₂、R₃、R₁'、R₂' および R₃' は独立して、アルキルであり；そし
 て

nは、2～6の整数である。

2. XおよびX'が、 $\text{O}=\text{C}-$ および $\text{O}=\text{C}-$ からなる群から独立して
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$

選択される、請求項1に記載の化合物。

3. Yが、窒素置換アルキルである、請求項2に記載の化合物。

4. R₁、R₂、R₃、R₁'、R₂' および R₃' は独立して、C₁～C₃アルキルである、請求項3に記載の化合物。

5. 上記化合物が、2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネートノノエート、2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネートノノエートおよび2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネートノノエートのプロピル同族体からなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

6. Yが、窒素置換アルキルである、請求項1に記載の化合物。

(4)

特表2002-511838

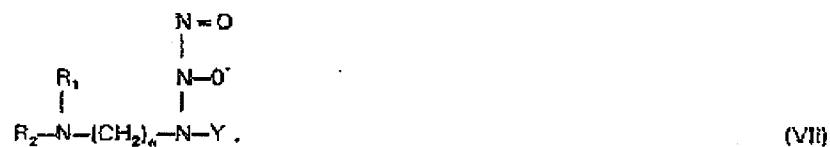
7. Zが、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ である、請求項1に記載の化合物。

8. XおよびX'が、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ および $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ からなる群から独立して

選択される、請求項7に記載の化合物。

9. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' はが独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項8に記載の化合物。

10. 下記化合物あるいはその塩からなる群から選択される化合物：



各式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルであり；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

Zは、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ およびアルキレンからなる群から選択され；そして

nは、2～6の整数である。

11. Yが、窒素置換アルキルである、請求項10に記載の化合物。

12. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' はが独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項11に記載の化合物。

13. Zが、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ である、請求項10に記載の化合物。

14. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' が独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項13に記載の化合物。

(5)

特表2002-511838

15. 直鎖状または分枝鎖状ポリアルキレンアミンノノエートを包含する化合物

。

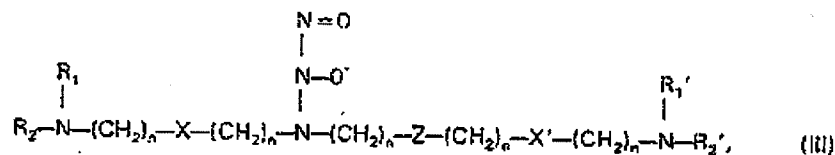
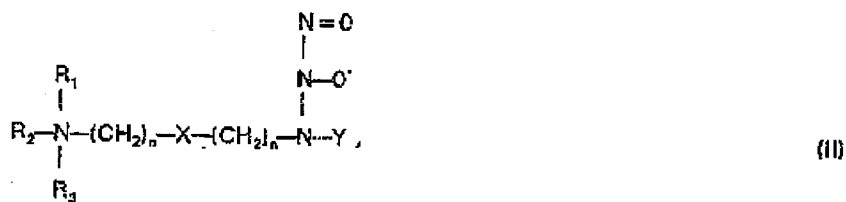
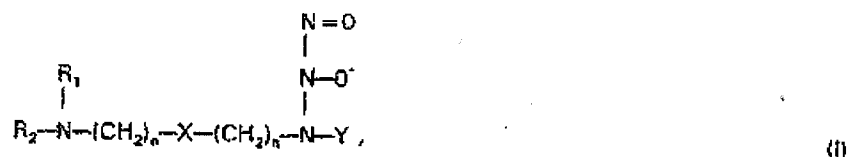
16. 上記ポリアルキレンアミンノノエートが、ポリエチレンアミンノノエートおよびポリイソプロピレンアミンノノエートからなる群から選択される、請求項14に記載の化合物。

17. 哺乳動物の粘膜の尖端表面に一酸化窒素供与化合物を放出させるための生理学的に許容される組成物であって、

三級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物および四級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物からなる群から選択される粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物；および生理学的に許容される担体；

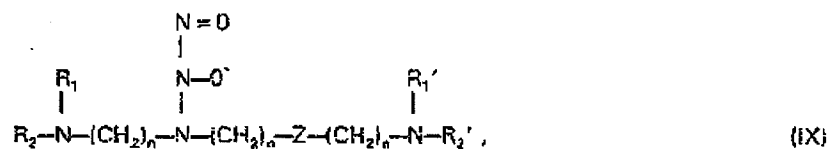
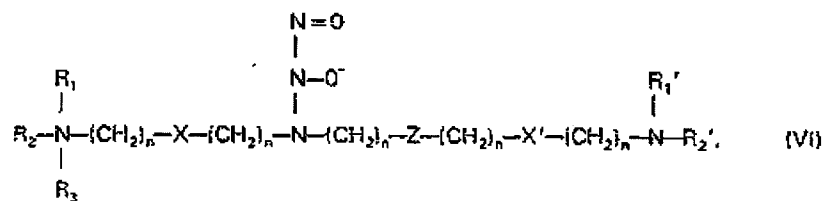
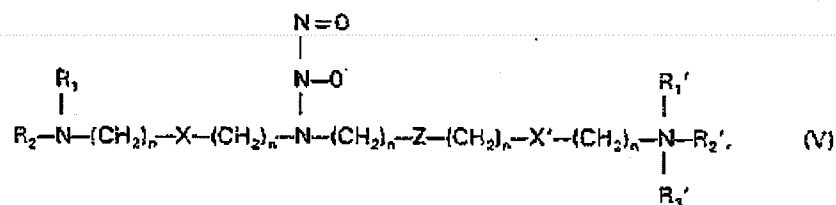
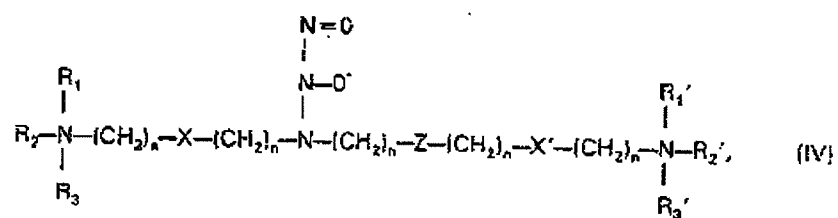
を含有する組成物。

18. 上記化合物が、下記群から選択される構造を有する化合物またはその塩である、請求項17に記載の組成物：



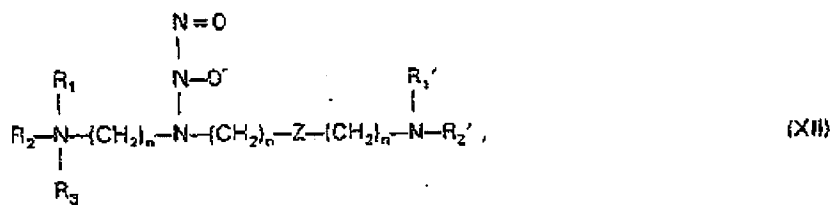
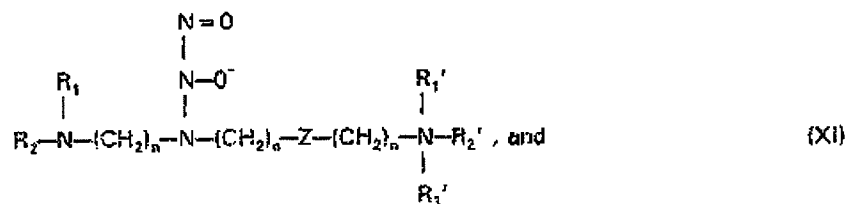
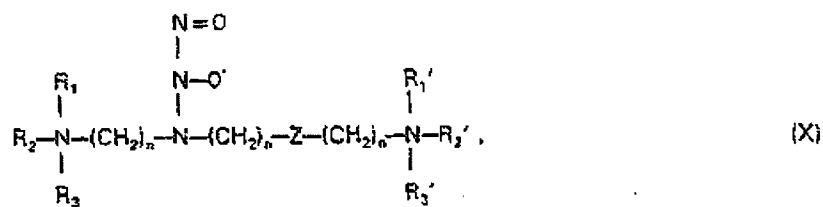
(5)

特表2002-511838

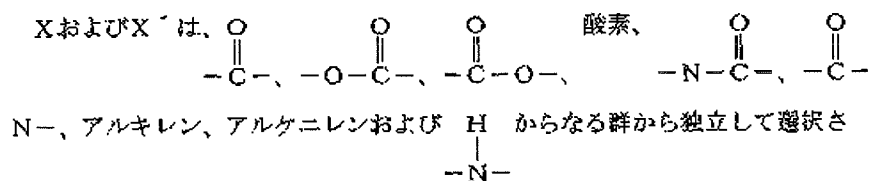


(7)

特表2002-511838

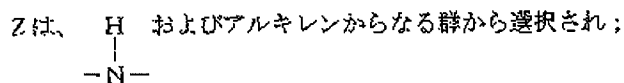


各式中、



れ；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；



R₁、R₂、R₃、R₁'、R₂' および R₃' は独立して、アルキルであり；そして

nは、2～6の整数である。

(8)

特表2002-511838

19. Xが、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ である、請求項18に記載の組成物。

20. Yが、窒素置換アルキルである、請求項19に記載の組成物。

21. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' はが独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項20に記載の組成物。

22. 上記化合物が、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエート、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートおよび2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートのプロピル同族体からなる群から選択される、請求項21に記載の組成物。

23. Yが、窒素置換アルキルである、請求項18に記載の組成物。

24. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' はが独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項23に記載の組成物。

25. XおよびX⁻が、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{array}$ および $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ からなる群から独立して

選択される、請求項18に記載の組成物。

26. Zが、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ である、請求項25に記載の組成物。

27. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' はが独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項26に記載の組成物。

28. Zが、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ である、請求項18に記載の組成物。

29. 上記粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物が、ポリアルキレンアミンノノエートである、請求項17に記載の組成物。

30. 上記ポリアルキレンアミンノノエートが、ポリエチレンアミンノノエート、ポリイソプロピレンアミンノノエートおよびその組合わせからなる群から選択される、請求項29に記載の組成物。

31. 全身血管抵抗を実質的に減少させることなく、血管を局所的に拡張させる、請求項17に記載の組成物。

(9)

特表2002-511838

- 32. 肺高血圧症を抑制または処置する、請求項31に記載の組成物。
- 33. 上記哺乳動物の肺に投与するために処方されている、請求項32に記載の組成物。
- 34. エアロゾルまたはスプレーとして処方されている、請求項33に記載の組成物。
- 35. 上記生理学的に許容される担体が、塩類溶液であり、この組成物が、上記塩類溶液中に上記化合物を、約1mg/ml～約250mg/mlの濃度で含有する、請求項33に記載の組成物。
- 36. 約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与される、請求項35に記載の組成物。
- 37. 男性の性的不能を処置する、請求項31に記載の組成物。
- 38. 局所または尿道内投与するために処方されている、請求項37に記載の組成物。
- 39. 親水性ゲルとして処方されている、請求項38に記載の組成物。
- 40. 約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与される、請求項38に記載の組成物。
- 41. 腔乾燥を抑制または処置する、請求項31に記載の組成物。
- 42. 局所または尿道内投与するために処方されている、請求項41に記載の組成物。
- 43. 親水性ゲルとして処方されている、請求項42に記載の組成物。
- 44. 約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与される、請求項42に記載の組成物。
- 45. 胃腸器官の上皮粘膜表面への血液流動を刺激する、請求項31に記載の組成物。
- 46. 非経口投与用に処方されている、請求項45に記載の組成物。
- 47. 口腔の細菌を殺滅する、請求項17に記載の組成物。
- 48. 口腔洗浄剤または歯磨剤として処方されている、請求項47に記載の組成物。
- 49. 性欲促進剤として使用される、請求項31に記載の組成物。

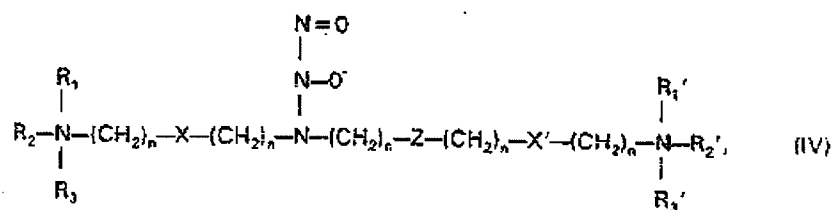
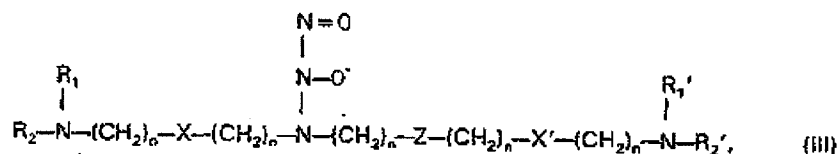
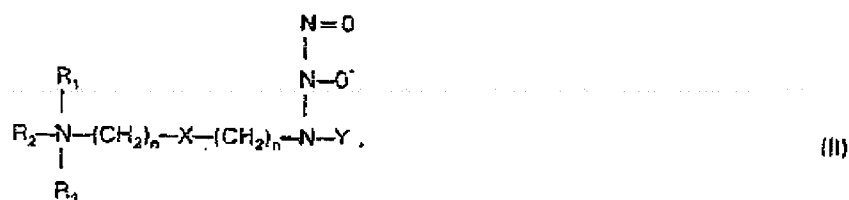
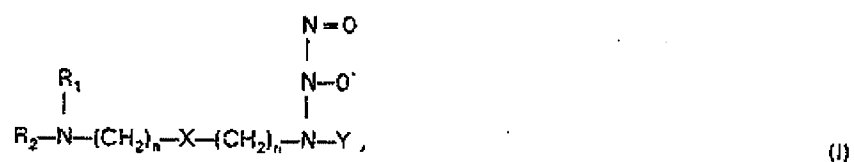
(10)

特表2002-511838

50. 全身血管抵抗を実質的に減少させることなく、哺乳動物の血管を局所的に拡張させる方法であって、

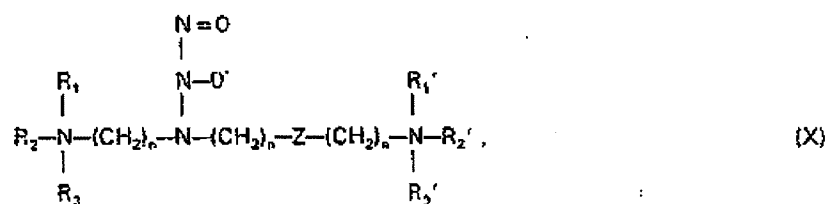
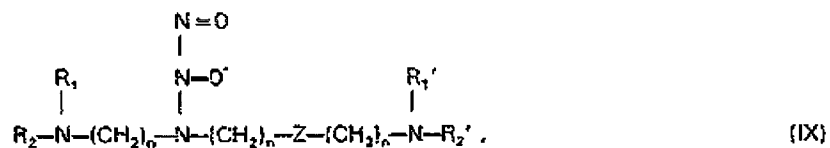
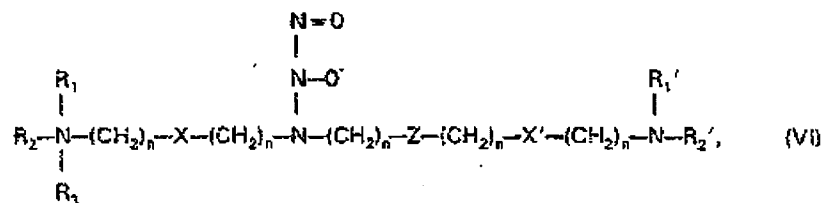
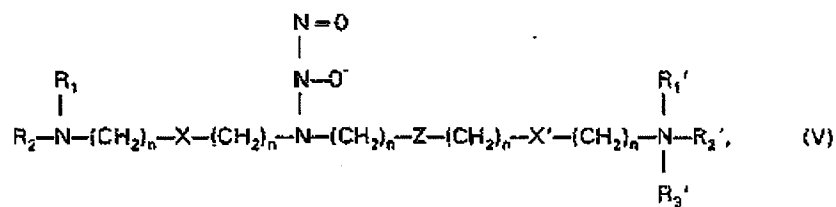
上記哺乳動物の粘膜の尖端表面に、粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物を投与する段階を包含し、この粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物が、三級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物および四級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物からなる群から選択される、上記方法。

51. 上記化合物が、下記群から選択される構造を有する化合物またはその塩である、請求項50に記載の方法：



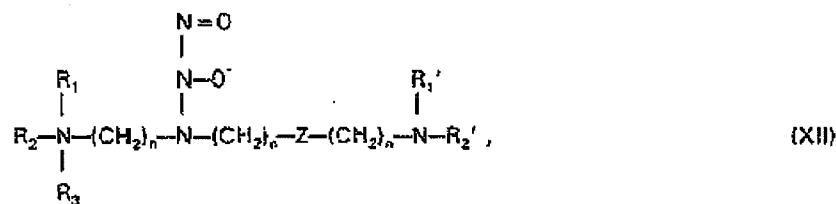
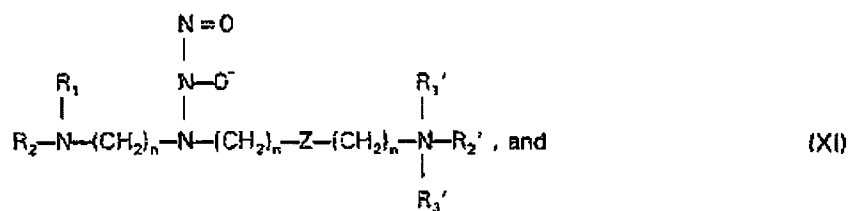
(11)

特表2002-511838

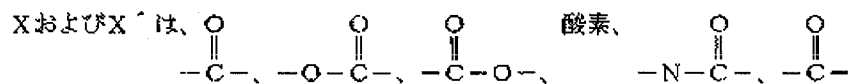


(12)

特表2002-511838



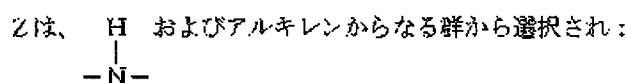
各式中、



N-、アルキレン、アルケニレンおよび $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ からなる群から独立して選択さ

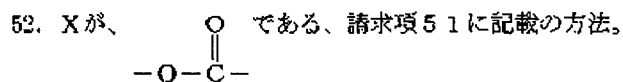
れ；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルであり；そ

nは、2～6の整数である。



53. Yが、窒素置換アルキルである、請求項52に記載の方法。

54. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである、請求項53に記載の方法。

(13)

特表2002-511838

55. 上記化合物が、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエート、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートおよび2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートのプロピル同族体からなる群から選択される、請求項54に記載の方法。

56. Yが、窒素置換アルキルである、請求項51に記載の方法。

57. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' が独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項56に記載の方法。

58. XおよびX'が、 $\text{--O--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--}$ および $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--O--}$ からなる群から独立して

選択される、請求項51に記載の方法。

59. Zが、H である、請求項58に記載の方法。
 $\text{--}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{--}$

60. R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' が独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項54に記載の方法。

61. Zが、H である、請求項51に記載の方法。
 $\text{--}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{--}$

62. 上記粘膜不浸透性-酸化窒素供与化合物が、ポリアルキレンアミン-酸化窒素供与化合物である、請求項50に記載の方法。

63. 上記ポリアルキレンアミンノノエートが、ポリエチレンアミンノノエート、ポリイソプロピレンアミンノノエートおよびその組合わせからなる群から選択される、請求項62に記載の方法。

64. 肺高血圧症を抑制または処置する、請求項50に記載の方法。

65. 上記化合物を、上記哺乳動物の肺に投与する、請求項64に記載の方法。

66. 上記化合物を、エアロゾルまたはスプレーとして投与する、請求項65に記載の方法。

67. 上記化合物を、液体担体中の約1mg/ml～約250mg/mlの濃度で投与する、請求項65に記載の方法。

68. 上記化合物を、約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与する、請求項67に記載の方法。

(14)

特表2002-511838

69. 男性の性的不能を処置する、請求項50に記載の方法。
70. 上記化合物を、局所または尿道内投与する、請求項69に記載の方法。
71. 上記化合物を、親水性ゲルとして投与する、請求項70に記載の方法。
72. 上記化合物を、約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与する、請求項70に記載の方法。
73. 膣乾燥を抑制または処置する、請求項50に記載の方法。
74. 上記化合物を、局所または尿道内投与する、請求項73に記載の方法。
75. 上記化合物を、親水性ゲルとして投与する、請求項74に記載の方法。
76. 上記化合物を、約1mg化合物/kg体重～約50mg化合物/kg体重の用量で投与する、請求項74に記載の方法。
77. 胃腸器官の上皮粘膜表面への血液流動を刺激する、請求項50に記載の方法。
78. 上記化合物を、非経口投与する、請求項77に記載の方法。
79. 上記化合物を、生殖器官に投与して、性欲促進剤として作用させる、請求項50に記載の方法。
80. 哺乳動物の口腔の細菌を殺滅または不活性化する方法であって、
上記哺乳動物の口腔の粘膜表面に粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物を、上記細菌の殺滅または不活性化に有効な量で投与する段階を包含する、上記方法。
81. 上記化合物を、口腔洗浄剤または歯磨剤として投与する、請求項80に記載の方法。

(15)

特表2002-511838

【発明の詳細な説明】

肺高血圧症およびその他の適応症用の一酸化窒素供与化合物および医薬組成物

発明の背景発明の分野

本発明は、一酸化窒素供与化合物に関し、さらに特に、一酸化窒素が粘膜の上皮単層を横切って通過して放出される、粘膜の尖端表面への一酸化窒素の放出に使用するための一酸化窒素供与化合物およびそれらの医薬組成物に関する。本発明はまた、一酸化窒素の局所放出が有益な効果を有する特別の状態および障害の処置に関する。このような状態および障害の例には、肺高血圧症および性的不能があり、これらは全身血管系に同様な血管拡張を生じさせることなく、局所的血管拡張を生じさせる本発明による可能性から利益を受ける。

関連技術の説明

肺高血圧症は重大な臨床疾患である。肺血管系における一酸化窒素（NO）産生の不全から、あるいは非NO関連プロセスから生じる急性肺高血圧症は、肺毛細血管圧を上昇させ、血管横断流動率を増加させ、また右心室の後負荷（afterload）を増加させる。さらにまた、左右解剖学的肺外シャントまたは肺内生理学的シャントが存在すると、肺高血圧症は全身不飽和（desaturation）に関与することがある。慢性肺高血圧症はまた、肺血管系の再形成を誘発させることがあり、不可逆性平滑筋肥厚を誘発させることがある。

絶対的に重篤であることに加えて、肺高血圧症は、しばしば遭遇する疾患であり、例えば成人呼吸障害症候群、新生児呼吸障害症候群、肺炎、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、限定的肺疾患、溺死に近い状態、心肺停止、心肺バイパス、肺気腫、敗血症、感染症、発作、先天性心臓疾患および先天性横隔膜ヘルニアを包含する多くの疾患から生じる。

最近になって、NOが、その気体状態で人工呼吸処置中に気管内経路を経て肺に供給された場合、肺高血圧症の処置に有用な薬剤であることが証明された。

Nelin, L., Moshin, C., Sasidharan, T., Dawson, C. による "The effect of inhaled nitric oxide on pulmonary vascular resistance in patients with acute respiratory distress syndrome" (1997) Am J Respir Crit Care Med 155: 1635-1640

(15)

特表2002-511838

ic oxide on the pulmonary circulation of the neonatal pig", Pediatric Research, 1994, 35:20~24; Etches, P., Finer, K., Barrington, A., Graham, A., Chan, W. による "Nitric oxide reverses acute hypoxic pulmonary hypertension in the newborn piglet", Pediatric Research, 1994, 34:15~19。吸入されたNOが肺血管床を弛緩させることによる正確なメカニズムは不明であるが、NOは、遠位換気菌槽域に分布され、ここでその格別に大きい親油性によって、上皮を経て間質域に通るものと見做される。ここから、NOは血管外膜を通過し、細動脈血管平滑筋のサイトソルに到達し、ここでグアニリルシクラーゼのヘム中心で鉄と相互作用する。NO結合はGTPをcGMPに触媒することができる酵素の配座変化を誘発し、引き続いて細胞内カルシウムの交替および血管平滑筋弛緩を誘発する。血管平滑筋および内皮を経て血管腔に通る代わりに、NOはヘモグロビンの鉄中心とのその相互作用によって不活性化されるものと考えられる。この様相で、NOは全身循環系で直ちに無効果になることから、NOは選択的肺血管弛緩物質であると考えられる。或る最近の証明によって、NOは、理論的には全身血管弛緩を生じさせることができる、数種のニトロシル化ヘモグロビンの形態で、比較的安定な付加物として循環することができるが、実際には、吸入されたNOは全身血管抵抗に対して何らかの直接的作用を有するようには見えない。

一酸化窒素ガスの吸入は肺高血圧症の処置に有用であることが証明されているが、この特定の治療方式には、数種の欠点および制限がある。例えば、この治療法は大型のガス貯蔵槽および高価な監視装置を必要とし、また貯蔵槽および装置の操作および患者への窒素ガスの供給に高度に熟練した技術者が必要である。従って、この処置方式は一般に、病院またはその他の診療所に制限され、そこでさ

えも不都合があり、また比較的費用がかかる。肺高血圧症の重大性および発生率を考慮すると、さらに柔軟性があり、処置方式が安価であり、望ましくない全身

(17)

特表2002-511838

的血管弛緩を生じさせることなく、NOなどの血管弛緩物質を肺に供給することができることが格別に望まれている。

もう一つのNO媒介症状はまた、重要であり、すなわち男性の勃起の達成または維持の不能がある。陰茎勃起は、血管および尿道洞（corpora cavernosa）を構成する平滑筋の小柱状網状体の副交感神経性のニューロン媒介弛緩を包含する。尿道洞平滑筋の弛緩は、勃起に必須の役割を演じる。勃起は、非アドレナリン作用性、非コリン作用性（NANC）メカニズムにより、大幅に神経媒介される。しかしながら、内皮依存性コリン作用性神経伝達はまだ、陰茎勃起を媒介する。最近の研究により、一酸化窒素（NO）が勃起の主要神経媒介体であることが証明された。数種のインビトロ研究により、NOはウサギおよびヒトの尿道洞平滑筋系の弛緩に責任があることが証明された。ラットおよびイヌにおけるインビボ研究によりまた、NOが尿道洞平滑筋弛緩における基本的神経伝達物質であることが証明された。Wang, R., Domer, FR., Sikka, SC., Kadowitz, PJ., Hellstrom, WJG. による "Nitric oxide mediates penile erection in cats", The Journal of Urology, 1994, 151:234~237。従来、重要な処置の選択肢には、数少ないものとして、ババベリンなどの直接平滑筋血管弛緩薬およびPGE₂などの血管弛緩プロスタグランジンが包含されていた。さらに最近になって、NO供与体s-ニトロソシステイン（NO-CYS）およびs-ニトロソ-n-アセチルペニシラミン（SNAP）が治療用に提供された。上記刊行物参照。しかしながら、NO-CYSおよびSNAPの安全性および長期間効果は、ヒト臨床試験でまだ研究されなければならないことから、追加の治療法の開発は、格別に有益であるものと見做される。

発明の要旨

上記で検討した関連技術の限界を克服するために、我々は数種の一酸化窒素供与化合物および数種の医薬組成物を開発した。これらの化合物は、肺高血圧症の

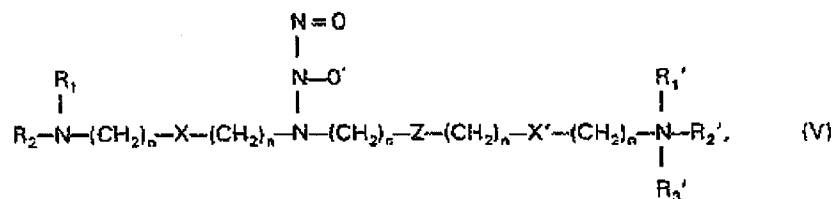
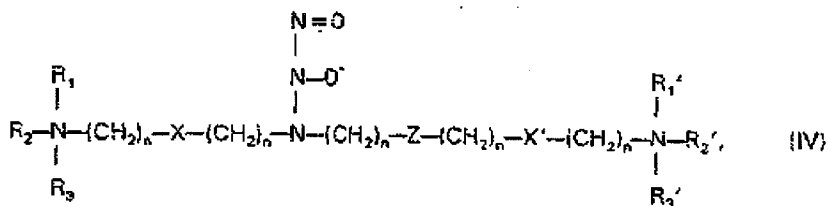
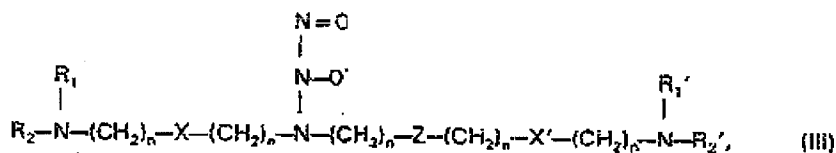
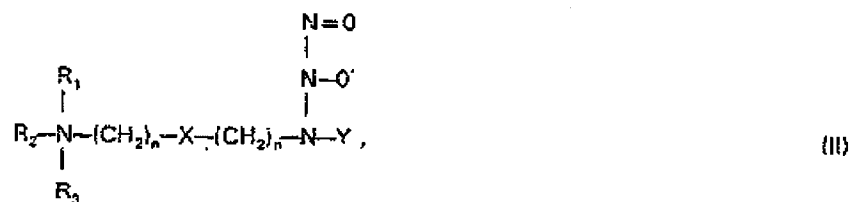
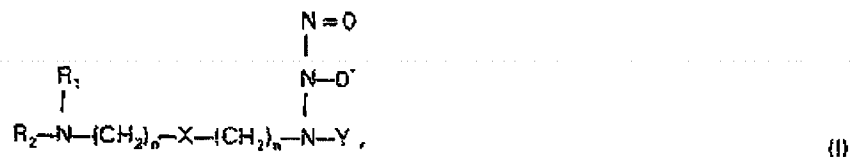
処置に、および陰茎勃起の媒介に有用であることが証明され、我々は、これらの

(18)

特表2002-511838

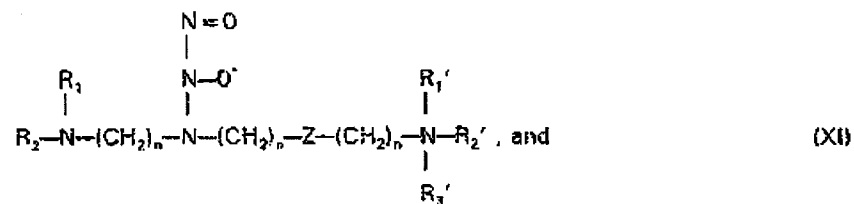
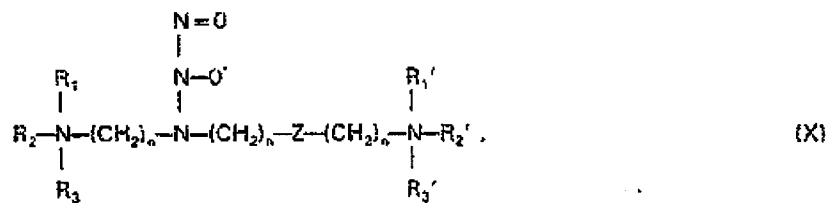
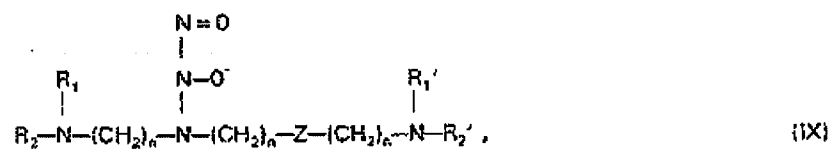
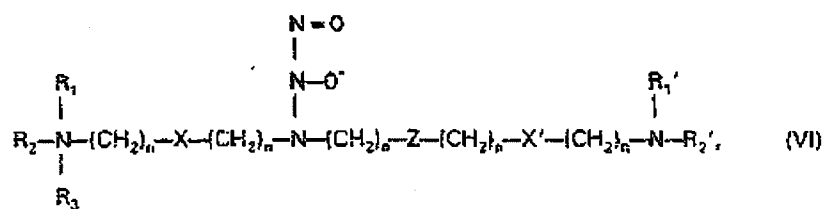
化合物および組成物が数種の追加の状態および障害の処置にも有益であるもの
 と考える。

このNO供与化合物は、下記構造の一つを有する三級および四級アミノ脂肪族
 NO供与化合物あるいはその塩を包含する：



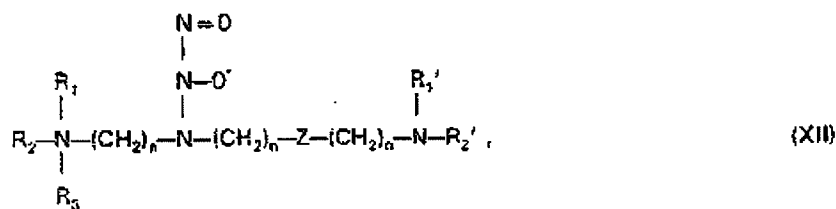
(19)

特表2002-511838

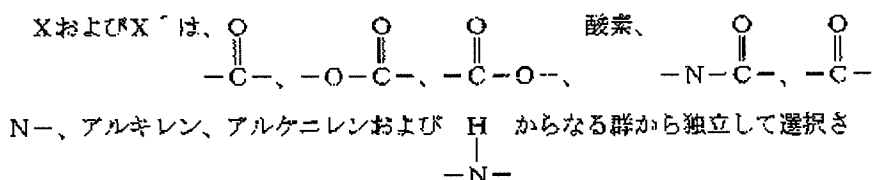


(20)

特表2002-511838

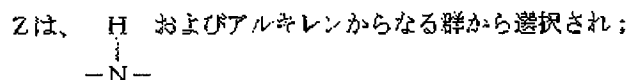


各式中、



れ；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルであり；そして

nは、2～6の整数である。

これらのNO供与化合物はまた、分枝鎖状および非分枝鎖状ポリアルキレンアミンノノエートを包含する。このようなノノエートの例には、ポリエチレンアミンノノエートおよびポリイソプロピレンアミンノノエートが包含される。

本発明の医薬組成物は、粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物および生理学的に許容される担体を含む。本明細書で使用するものとして、「粘膜不浸透性」(mucosally impermeant)の用語は、化合物の粘膜を通過する能力が減少されているか、または不能であることさえあることを意味する。これらの粘膜不浸透性化合物は、

(1) 上記に挙げられている12の構造群の12の三級および四級アミノ脂肪族NO供与化合物；および

(2) ポリアルキレンアミンノノエート；
を包含する。

(21)

特表2002-511838

これらの化合物および組成物は、全身的血管を拡張することなく、局所的血管拡張を必要とする多くの状態の処置に有益であることが見出される。このような状態には、肺高血圧症、性的不能、陰乾燥および胃腸器官への不十分な血液流動を包含する。さらにまた、本発明の化合物および組成物は、口腔内における抗菌剤として、および性器に局所施用する場合、性欲促進薬として有用であることが見出される。

これらのおよびその他の利点および利益は、下記の図面および本発明の数種の好適態様の詳細な説明を検討することによって、当業者に明白になるものと見做される。

図面の簡単な説明

図1は、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートにかかわる放出プロファイルである；

図2は、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートのプロピル同族体にかかわる放出プロファイルである；

図3は、ポリエチレンアミンノノエートにかかわる放出プロファイルである；

図4は、処置薬として2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートを用いた場合の、肺高血圧症のインビボモデルにおける、処置動物および対照動物の肺血管抵抗(PVR)および全身血管抵抗(SVR)にかかわるグラフである；そして

図5A-5Dは、陰茎勃起に対する2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートの効果のインビボ研究における対照動物および処置動物にかかわる種々のパラメーターを示すグラフである。

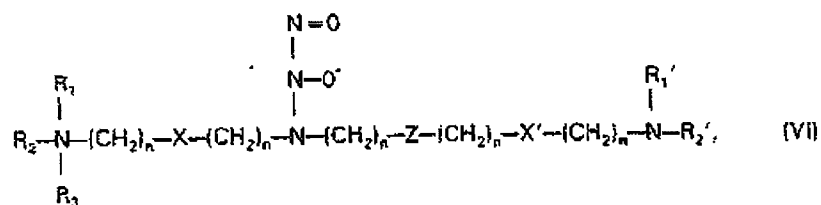
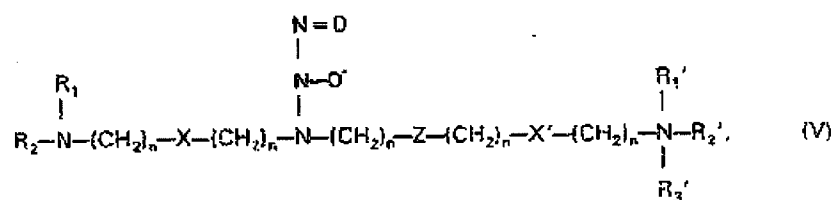
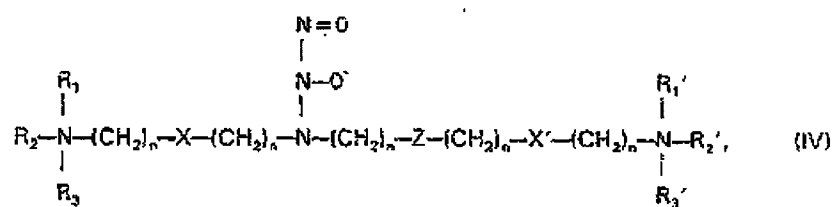
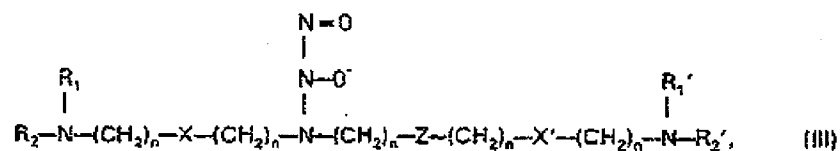
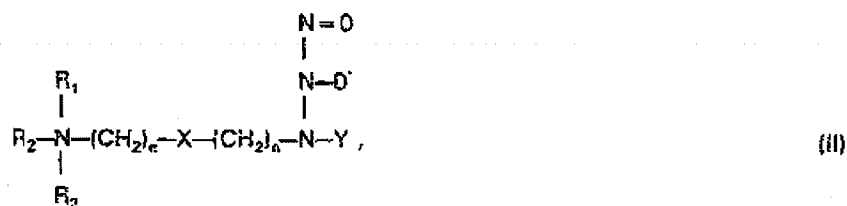
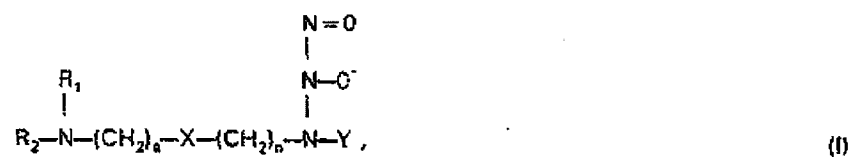
発明の数種の好適態様の詳細な説明

従って、本発明は、数種の化合物および組成物、ならびに一酸化窒素媒介症状におけるこれらの化合物および組成物の使用方法に関する。

これらの化合物は、下記構造の一つを有する三級および四級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物あるいはその塩を包含する：

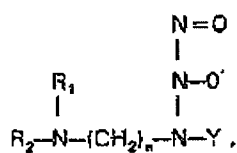
(22)

特表2002-511838

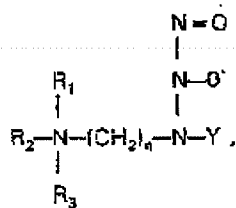


(23)

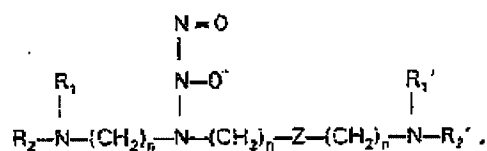
特表2002-511838



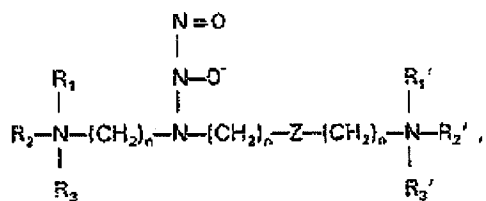
(VII)



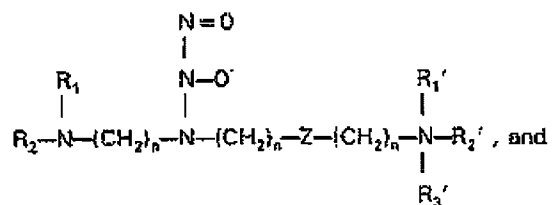
(VIII)



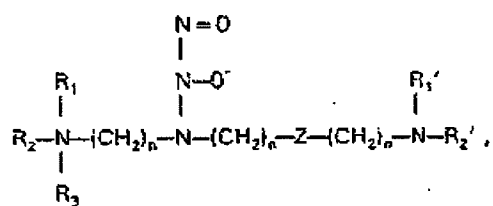
(IX)



(X)



(XI)

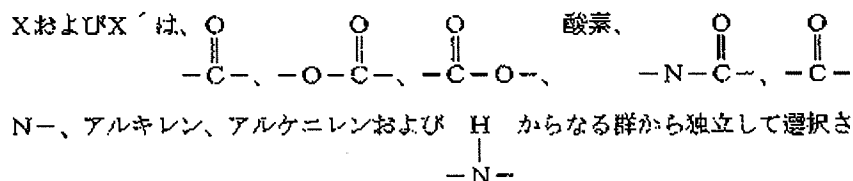


(XII)

各式中、

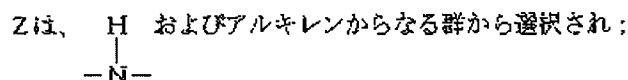
(24)

特表2002-511838



れ；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルであり；そして

nは、2～6の整数である。

本明細書で使用するものとして、「塩」の用語は、すべての医薬上で許容される塩を意味し、例えば分子内塩類、分子間塩類、または医薬上で許容される（すなわち、無毒性）カチオンを包含する。別の例として、分子内塩は、NONO部分【これはまた、「ノノエート部分」（nonoate moiety）として知られている】の負電荷と同一分子のアミノ窒素の一つの正電荷との間で形成することもできる。同様に、分子間塩は、一つの分子のノノエート部分の負電荷と隣接分子のアミノ窒素の正電荷との間で形成することもできる。

本発明の好適態様において、三級または四級アミノ脂肪族一酸化窒素供与化合物は、水溶性である、すなわち生理学的媒質に溶解する。特に好ましい化合物は、2-（ジメチルアミノ）エチルプトレアネートノノエート、2-（ジエチルアミノ）エチルプトレアネートノノエートおよび2-（ジメチルアミノ）エチルプトレアネートノノエートのプロピル同族体を包含する。このプロピル同族体において、分子の「プトレアネート」（putreanate）部分は、ブチル基の代わりにプロピル基を含有する。これらの好適化合物は、下記実施例1～3に教示されているとおりに製造することができる。さらにまた、三級または四級アミノ脂肪族NO供与化合物であるジ（2-（ジメチルアミノ）エチルスベルメートノノエート）は、例4に教示されているとおりに製造することができる。「ノノエ

(25)

特表2002-511838

ト] (nonoates) の用語は、 N_2O_2^- 部分 (ノノエート部分) を含有し、また生理学的条件下に、一酸化窒素を放出することができる化合物を表わす。

これらの化合物はまた、直鎖状 (非分枝鎖状) および分枝鎖状ポリアルキレンアミン (PAA) ノノエート化合物を包含する。本発明の特に好ましい態様において、PAA ノノエートは、約 5,000 ~ 約 100,000、さらに好ましくは約 10,000 ~ 約 25,000 の分子量を有する。好適 PAA ノノエートは、分枝鎖状または非分枝鎖状の形態のポリエチレンアミンノノエートおよびポリイソプロピレンアミンノノエートを包含する。

これらの化合物の使用について、下記に詳細に説明する。

本発明の医薬組成物は、粘膜の尖端表面に NO 供与化合物を放出する組成物である。これらの組成物は、粘膜不浸透性 NO 供与化合物および生理学的に許容される担体を含有する。本明細書で使用するものとして、「粘膜不浸透性」の用語は、特定の化合物の粘膜を横切る能力が減少されているか、または不能であることさえあることを意味する。

これらの粘膜不浸透性 NO 供与化合物は、

(1) 上記に挙げられている 12 の構造群の 12 の三級および四級アミノ脂肪酸 NO 供与化合物：および

(2) ポリアルキレンアミンノノエート：

を包含する。

特定の理論に拘束することを意図するものではないが、我々は、本発明の化合物および組成物は、上皮境界それら自体を横切ることなく、粘膜の上皮境界で一酸化窒素を放出する能力を有することから、これらの化合物は NO の供給ベヒクルとして、部位特異性血管拡張に成功することを見出した。三級および四級アミノ脂肪酸 NO 供与化合物 (これらの化合物は、少なくとも 1 個の三級または四級アミノ末端基を有する上記に挙げた 12 の構造を有する群の化合物およびポリアルキレンアミンを包含する) の場合、これらの化合物は、それらの極性に基づいて上皮境界を横切ることが制限される。特に生理学的 pH において、これらの化合物中の少なくとも 1 個の三級または四級窒素は、供与された正電荷を有し、これはこの特定の化合物の粘膜通過を制限する。従って、本発明による粘膜不浸透

(26)

特表2002-511838

性化合物は、電荷および極性によって、上皮単層により制限され、これにより、これらの化合物は、全身循環系を横切ることとはできず、また全身的血圧上昇を生じさせることはできない。しかしながら、特定のNO供与化合物に結合した一酸化窒素分子は、その親油性物性によって、上皮を横切り、所望の局所血管中に経過時間にわたり種々の用量で放出され、これにより局所的血管拡張を生じさせる。従って、我々は、装置、計量系、ガス貯蔵槽、捕獲剤などを要することなく、一酸化窒素を単次投与後に特定の期間にわたり放出することができる放出系をデザインした。

本発明の化合物は、下記の通りにして製造することができる。三級または四級アミノ末端基を有する三級および四級アミノ脂肪族NO供与化合物の場合、これらの化合物は下記例1～4に記載のとおりに製造される。ポリアルキレンアミノノエート化合物は、例5に記載のとおりに製造される。好適ポリアルキレンアミノNO供与化合物は、ポリエチレンアミノノエートおよびポリイソプロピレンアミノノエートを包含する。例5に見られるように、これらのNO供与化合物は、相当する市販ポリエチレンアミンを出発物質として製造される。これらの出発物質は、真性のポリエチレンアミン化合物であるが、これらの化合物はしばしば、ポリアルキレンイミン化合物と称される。一例として、両方共にアミン化合物であるけれども、ポリエチレンアミンはしばしば、ポリエチレンイミンまたは「PEI」と称され、またポリイソプロピレンアミンはしばしば、ポリイソプロピレンイミンまたは「PPI」と称される。市販のPEIおよびPPIは両方共に、アミン混合物を含有する。さらに詳細には、各化合物内の約50%のアミノ基は三級であり、約25%は二級であり、そして約25%は一級である。

本発明の化合物および組成物は、粘膜を横切る一酸化窒素の放出が望まれる全ての状況で有用である。例えば、例6に示されているように、これらの化合物および組成物は、肺高血圧症の処置に特に有用である。肺高血圧症の処置に使用する場合、これらの化合物は、肺血管床を局所的に拡張させる目的で、気管-気管支樹状構造体および歯槽に供給され、これにより肺高血圧を降下させる、吸入剤として使用すると好ましい。患者の環境および特定の患者の必要性に応じて、これらの化合物はエアゾルまたは点鼻剤の形態で適当に投与することができる。ま

(27)

特表2002-511838

た、特定の化合物は、口咽頭または鼻咽頭中に挿入する用具によって、あるいは気管開口された患者または管を挿入された患者において気管内管を介して、投与することもできる。さらにまた、エアゾルを用いる場合、計量吸入器を用いて、エアゾルを放出させることができる。

組成物の好適形態において、化合物を塩類溶液と組み合わせる。この組成物は、塩類溶液に対し化合物を約 1 mg/ml ～ 約 250 mg/ml の濃度で含有する。別の形態において、当技術で公知の担体を単独で、または組合わせて使用することができる。このような担体は、リンゲルラクトート、水、ジメチルスルホキシド、水酸化ナトリウム、エタノール、コロイド溶液、結晶状溶液、デキストロース、アルブミン、界面活性剤などを包含することができる。さらにまた、患者の特定の要求に応じて、化合物は、約 1 mg/kg ～ 約 50 mg/kg の用量で適当に投与することができる。

例7に見出されるように、本発明の化合物はまた、男性の性的不能の処置に有用である。この用途の場合、化合物は皮膚に外用するための局所剤として、あるいは好ましくは尿道内投与用に処方することができる。好ましくは、化合物は、当技術で公知の親水性ゲルとして処方することができる。用量に関して、化合物は、約 1 mg/kg ～ 約 50 mg/kg の用量で適当に投与することができる。

これらの化合物はまた、陰乾燥の抑制または処置に有用であると見做される。粘膜による液体の分泌が、部分的に、細胞内の環状GMPにより調整されることから、およびまたNOが、環状GMPを形成する酵素であるグアニリルシクラーゼの媒介物質であることが知られていることから、これらの化合物は、この用途に有用であると考えられる。従って、本発明のNO供与化合物が陰の粘膜表面に投与されると、液体が粘膜により腔中に分泌され、これにより潤滑が達成されるものと考えられる。およびまた、この供与化合物は、全身血管を横切らないことから、全身的血圧低下を誘発させることなく、潤滑を達成させる。好ましくは、陰乾燥症用の組成物は、局所用親水性ゲルとして、あるいは尿道内投与用に処方することができる。さらにまた、これらの化合物それ自体を、約 1 mg/kg ～ 約 50 mg/kg の用量で適当に投与することもできる。

(28)

特表2002-511838

本発明の組成物はまた、多くの追加の適応症に使用することもできる。例えば、これらの化合物は、胃腸器官の上皮粘膜表面への血液流動を刺激するのに有用である。この用途の場合、これらの化合物は、非経口投与用に処方すると好ましい。これらの化合物はまた、生殖器官に局所施用することによって、性欲促進剤として使用することもできる。一酸化窒素は、数種の細菌を殺滅または不活性化することが知られており、このような細菌の多くは口腔に見出される。従って、これらのNO供与化合物は、口腔の殺菌剤として有用である。NO供与化合物をこの用途に使用する場合、これらの化合物は、口腔洗浄剤として処方すると好ましい。

下記の例は、本発明を例示するものであって、本発明の範囲を制限しようとするものではない。

例1～5：特定のNO供与化合物の合成

例1

2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネート/ノエートの合成

A. 2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネートの合成

出発物質、2-（ジメチルアミノ）エチルアクリレートおよび1, 4-ジアミノブタンは、アルドレッチ社（Aldrich）から99%の純度で購入し、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン（THF）は、フィッシャー社（Fisher）から購入し、使用前に、金属ナトリウムおよびベンゾフェノン上で蒸留した。

モノエステル化合物、2-（ジメチルアミノ）エチルブトレオネートは、先ず2-（ジメチルアミノ）エチルアクリレート5.0gをTHF 100ml中に溶解することによって合成した。この溶液を次いで、200ml丸底フラスコ中に含有されているTHF 100ml中の5モル過剰量の1, 4-ジアミノブタンに、添加ロータにより、激しく攪拌しながら、一定の速度で8時間かけて滴下添加した。この反応混合物を、さらに8時間、室温で激しく攪拌した。この時点で、反応の完了を¹H NMRにより確認した。THFを回転蒸発により蒸発させることによって、化合物の分離を開始させ、黄色油状生成物を得た。引き続いて、乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。

(29)

特表2002-511838

B. 2- (ジメチルアミノ) エチルブトレアネート/ノノエートの合成

2- (ジメチルアミノ) エチルブトレアネート 3 ml を、高圧ガラスビン (A c e G l a s s) 中で THF 80 ml に溶解することによって、NO 修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス (N₂) により 12 p s i で浄化し、次いで NO ガスにより 12 p s i で浄化した。NO 圧を 70 p s i まで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18 時間以内に生じ、240 nm における吸光度の観察により監視し、また ¹H NMR により確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート 400 mg が反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物を N₂ ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

その放出プロフィールは、この NO 修飾化合物 5 mg を、リン酸塩緩衝塩類溶液 (pH 7.4) 50 ml に添加することによって観察した。試料を直ちに、H P 8452A ダイオード アレイ分光光度計に導入されている石英キュベットに入れた。遊離 NO の量は、250 nm の波長における NO 修飾化合物の吸光度の経過時間にわたる減少を測定することによって測定した。

最初に、放出速度が減少するまで、6 時間の間、10 分毎に測定値を採取した。18 時間および 22 時間の時点で、さらに測定値を採取した。この放出データを用いて、図 1 に示されている放出プロフィールを完成した。この図は、NO 修飾化合物の経過時間にわたる吸光度の減少を示している。

例 2

2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネート/ノノエートの合成

A. 2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネートの合成

出発物質、2- (ジエチルアミノ) エチルアクリレートおよび 1, 4-ジアミノブタンは、アルドレッチ社 (A l d r i c h) から 99% の純度で購入し、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン (THF) は、フィッシャー社 (F i s h e r) から購入し、使用前に、金属ナトリウムおよびベンゾフェノン上で蒸留した。

モノエステル化合物、2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネートは、先ず

(30)

特表2002-511838

2- (ジエチルアミノ) エチルアクリレート 5.0 g を THF 100 ml 中に溶解することによって合成した。この溶液を次いで、250 ml 丸底フラスコ中

に含有されている THF 100 ml 中の 5 モル過剰量 (14.5 ml) の 1, 4-ジアミノブタンに、添加ロートにより、激しく攪拌しながら、一定の速度で 8 時間かけて滴下添加した。この反応混合物を、さらに 8 時間、室温で激しく攪拌した。この時点で、反応の完了を ^1H NMR により確認した。THF を回転蒸発により蒸発させることによって、化合物の分離を開始させ、黄色油状生成物を得た。引き続き、乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。

B. 2- (ジエチルアミノ) エチルブトリアネートノノエートの合成

2- (ジエチルアミノ) エチルブトリアネート 2 ml を、高圧ガラスビン (Ace Glass) 中で THF 80 ml に溶解することによって、NO 修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス (N_2) により 12 psi で浄化し、次いで NO ガスにより 12 psi で浄化した。NO 圧を 70 psi まで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18 時間以内に生じ、240 nm における吸光度の観察により監視し、また ^1H NMR により確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート 400 mg が反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物を N_2 ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

例 3

2- (ジメチルアミノ) エチルブトリアネートノノエートのプロピル同族体の合成

A. 2- (ジメチルアミノ) エチルブトリアネートのプロピル同族体の合成
出発物質、2- (ジメチルアミノ) エチルアクリレートおよび 1, 3-ジアミノプロパンは、アルドレッチ社 (Aldrich) から 99% の純度で購入し、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン (THF) は、フィッシャー社 (Fisher) から購入し、使用前に、金属ナトリウムおよびベンゾフェノン上で蒸留した。

(31)

特表2002-511838

モノエステル化合物、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネートのプロピル同族体は、先ず2-(ジエチルアミノ)エチルアクリレート5.0gをTHF 100ml中に溶解することによって合成した。この溶液を次いで、250ml丸底フラスコ中に含有されているTHF 100ml中の5モル過剰量(約15

ml)の1,3-ジアミノプロパンに、添加ロートにより、激しく攪拌しながら、一定の速度で8時間かけて滴下添加した。この反応混合物を、さらに8時間、室温で激しく攪拌した。この時点で、反応の完了を¹H NMRにより確認した。THFを回転蒸発により蒸発させることによって、化合物の分離を開始させ、黄色油状生成物を得た。引き続いて、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネートのプロピル同族体の乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。

B. 2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネート/ノエートのプロピル同族体の合成

2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネートのプロピル同族体3mlを、高压ガラスビン(Ace Glass)中でTHF 80mlに溶解することによって、NO修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス(N₂)により12psiで浄化し、次いでNOガスにより12psiで浄化した。NO圧を70psiまで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18時間以内に生じ、240nmにおける吸光度の観察により監視し、また¹H NMRにより確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート400mgが反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物をN₂ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

その放出プロファイルは、このNO修飾化合物5mgを、リン酸塩緩衝塩類溶液(pH7.4)50mlに添加することによって観察した。試料を直ちに、HP8452Aダイオードアレイ分光光度計に導入されている石英キュベットに入れた。遊離NOの量は、250nmの波長におけるNO修飾化合物の経過時間にわたる吸光度の減少を測定することによって測定した。

(32)

特表2002-511838

最初に、放出速度が減少するまで、11時間の間、10分毎に測定値を採取した。19時間～23時間の間、10分毎に、さらに測定値を採取し、次いで引き続く12時間の間、30分毎に、さらに測定値を採取した。この放出データを用いて、図2に示されている放出プロファイルを完成した。この図は、NO修飾化合物の経過時間にわたる吸光度の減少を示している。

例4

ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)スベルメートノノエートの合成

A. ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)スベルメートの合成

出発物質、2-(ジメチルアミノ)エチルアクリレートおよび1,4-ジアミノブタンは、アルドレッチ社(Aldrich)から99%の純度で購入し、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン(THF)は、フィッシャー社(Fisher)から購入し、使用前に、金属ナトリウムおよびベンゾフェノン上で蒸留した。

ジエステル化合物、ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)スベルメートは、先ず2-(ジメチルアミノ)エチルアクリレート2.0gをTHF 50ml中に溶解することによって合成した。この溶液を次いで、200ml丸底フラスコ中に含有されているTHF 50ml中の0.5当量の1,4-ジアミノブタンに、添加ロートにより、激しく攪拌しながら、一定の速度で8時間かけて滴下添加した。この反応混合物を、さらに8時間、室温で連続攪拌した。反応の完了は¹H NMRにより確認した。THFを回転蒸発により蒸発させることによって、化合物の分離を開始させ、引き続いて、乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。

B. ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)スベルメートノノエートの合成

ジ(2-(ジメチルアミノ)エチル)スベルメート150mgを、高圧ガラスビン(Ace Glass)中でTHF 80mlに溶解することによって、NO修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス(N₂)により12psiで浄化し、次いでNOガスにより12psiで浄化した。NO圧を70psiまで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18時間以内に生じ、240nm

(33)

特表2002-511838

における吸光度の観察により監視し、また ^1H NMRにより確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート500mgが反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物を N_2 ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

例5

ポリエチレンアミンノノエートの合成

ポリエチレンアミン (PEA) (これは通常、ポリエチレンイミン (PEI) と称される)、および無水品質のアセトニトリルは、アルドレッチ化学社

(Aldrich Chemical Company) から購入した。両方共に、さらに精製することなく使用した。

PEA (平均分子量: 25000) 2.0 gを、アセトニトリル70 ml中に溶解し、濁った混合物を生成させた。この混合物を、磁気攪拌棒を備えた高压ビン (Ace Glass) 中に入れた。この容器を減圧ポンプで脱気し、次いでNOを80 psiで1/2時間導入した。この容器を密閉し、次いで80 psiで24時間放置した。この混合物を次いで、80 psiで1/2時間、NOに再度さらし、再密閉した容器を、80 psiでさらに24時間放置した。もう一度、新しいNOを、80 psiで1/2時間、反応系に導入し、この反応系を再密閉し、次いで80 psiでさらに24時間放置した。

生成するNO修飾化合物、PEAノノエートは、ビンの側面に付着した黄色固形物として、溶液から沈殿した。アセトニトリルをデカンテーションにより除去した。沈殿物1.85 gを採取し、次いで無水アルコールにより、次いで無水ジエチルエーテルにより洗浄した。このNO修飾化合物を、室温で12時間放置した。

このPEAノノエートの放出プロフィールを、HP3396Aクロマトグラフィインテグレーター (Chromatography Integrator) と接続しているモニター ラブ (Monitor Labs) モデル8440ー酸化窒素アナライザーを用いて測定した。このアナライザーを、リン酸緩衝塩類溶液 (pH 7.4) 25 ml中の化合物5.0 mgを含有するインピンジャー

(34)

特表2002-511838

ビン (Ace Glass) に接続した。このインビンジャービンは、全ての発生した一酸化窒素の逃避を防止するために備えられている一方方向テフロン製止めコックバルブを備えていた。テフロン製流量計を、この回路の開始部位に挿入した。この流量計は、アナライザーに挿入する前に調整した。

このビンの内容物を、連続攪拌し、次いでこの測定系をアナライザー中への 12 psig におけるヘリウムによりフラッシュした。72 時間にわたり、任意の間隔で、測定値を採取した。この放出データに基づいて、図 3 に示されている放出プロフィールを完成した。

例 6

2- (ジメチルアミノ) エチルブトレアネートノノエートを用いる、インビボモデルにおける肺高血圧症の処置

雄の未成熟の無作為飼育したヨークシャーブタ (6 ~ 10 週齢、体重 10 ~ 15 kg) を、麻酔し、機械呼吸支持下においた。全身麻酔を、亜酸化窒素およびイソフルランにより維持した。(亜酸化窒素は、フリーラジカル一酸化窒素の性質を有していない別種の化学物質である)。分単位換気を調整し、 PaCO_2 を 40 ± 5 トールに維持し、および pH を 7.35 ~ 7.45 に維持した。大腿部を切開し、大腿部静脈および動脈カテーテルの挿入を行った。胸骨切開 (mid sternotomy) を行い、16 mm 心臓排出流量プローベ (cardiac output flow probe) を、肺動脈の周囲に配置した。圧力測定用に、右動脈、左動脈および肺動脈にカテーテルを挿入し、巾着縫合により固定した。

下記のとおりにして血行動態学的測定値を得た：デジタル読取り機を備えた増幅モニターを駆動する目盛り付きトランスデューサーを用いて、平均動脈圧 (MAP)、平均肺圧 (MPAP)、左動脈圧 (LAP) および右動脈圧 (RAP) を測定した。脈拍酸素濃度計により、心拍数を記録した。肺動脈の周囲の流動プローベに接続した流量計のデジタル読取りから、心拍出量を記録した。この実験の終了時点で、心臓内シャントおよび心臓外シャントを行った。標準式を用いて、肺血管抵抗値 (PVR) および全身血管抵抗値 (SVR) を決定した。動脈血

(35)

特表2002-511838

の気体圧力は、目盛り付き血液気体アナライザーを用いて測定した。気体圧力値は中心温度にかかり補正した。

血行動態学的ベースライン測定値を得た後、大腿部静脈カテーテル中にトロンボキサンA 2アブニスト (U46619) を注入することによって、肺高血圧症を誘発させた。このU46619注入量を定量し、PVRをベースライン測定値の2～3倍に増加させ、そして維持した。安定な肺高血圧症が維持された後に、動物に、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアナートノノエート (医薬群: n=6) およびプラセボ (対照群: n=3) のどちらかを与えた。各群について、被験医薬またはプラセボを、殺菌した塩類溶液10mlに溶解し、気管内管に設置した飼料供給管を経てたらし込んだ。気管内管の先端は、気管中央に配置した。

図4は、試験データの結果をまとめて示すものであり、ベースライン血管抵抗値からの変化が示されている。時間0は、被験医薬の投与を表わす。被験医薬を摂取した動物において、PVRは、ベースラインから50～60%減少した。この減少は、医薬の投与後の80分までの各時点で統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。被験医薬群において、SVRは、ベースラインから未変化のままであった。プラセボを摂取した動物において (対照)、PVRおよびSVRは、ベースラインから有意に変化しなかった。これらのデータは、麻酔した動物の気管に放出した場合、液状被験医薬は、SVRを低下させることなく、PVRを選択的に低下させることができることを証明している。

例7

陰茎勃起の媒介における2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアナートノノエートの効果

体重4.0～6.0kgの4匹の成熟した雄のネコを、ケタミン塩酸塩 (10～15mg/kg、筋肉内) により鎮静させ、次いでナトリウムペンチバルビタール (30mg/kg、静脈内) により麻酔した。垂直内皮切除様切開を行い、2つの腹側尿道洞および背側尿道洞を露出させた。右洞に30ゲージ計を配置し、陰莖中への医薬の投与を可能にした。静脈内圧の測定用に、左洞中央に、2.5

(36)

特表2002-511838

ゲージ針を配置した。全身動脈圧および尿道洞内圧 (mmHg) は、右動脈レベルをゼロ点とした、グラス (Grass) モデル 7 ポリグラフに接続したステータム (Statham) P 23 変換器を用いて測定した。陰茎の長さ (mm) は、定規を用いて測定した。動物を、対照群と医薬処置群 (医薬群) の 2 群に分けた。医薬群は 4 匹のネコを包含する。医薬群の各動物に、17 mg 医薬 / 0.2 ml 規定塩類溶液を尿道内投与した。下記に記載の結果は、平均値 ± この平均値の標準誤差として表わす。

図 5 a ~ 5 d に示されている結果は、2- (ジメチルアミノ) エチルプトレアネート / ノエート (「医薬」) が陰茎勃起の媒介に有効であることを示している。図 5 a を参照すると、医薬を摂取した動物は、対照動物に比較して、陰茎長さの有意の増加を示した (対照動物の 19 ± 0.3 cm に比較して、 23 ± 0.3 cm)。図 5 b を参照すると、医薬処置を受けた動物は、医薬投与後に、陰茎圧

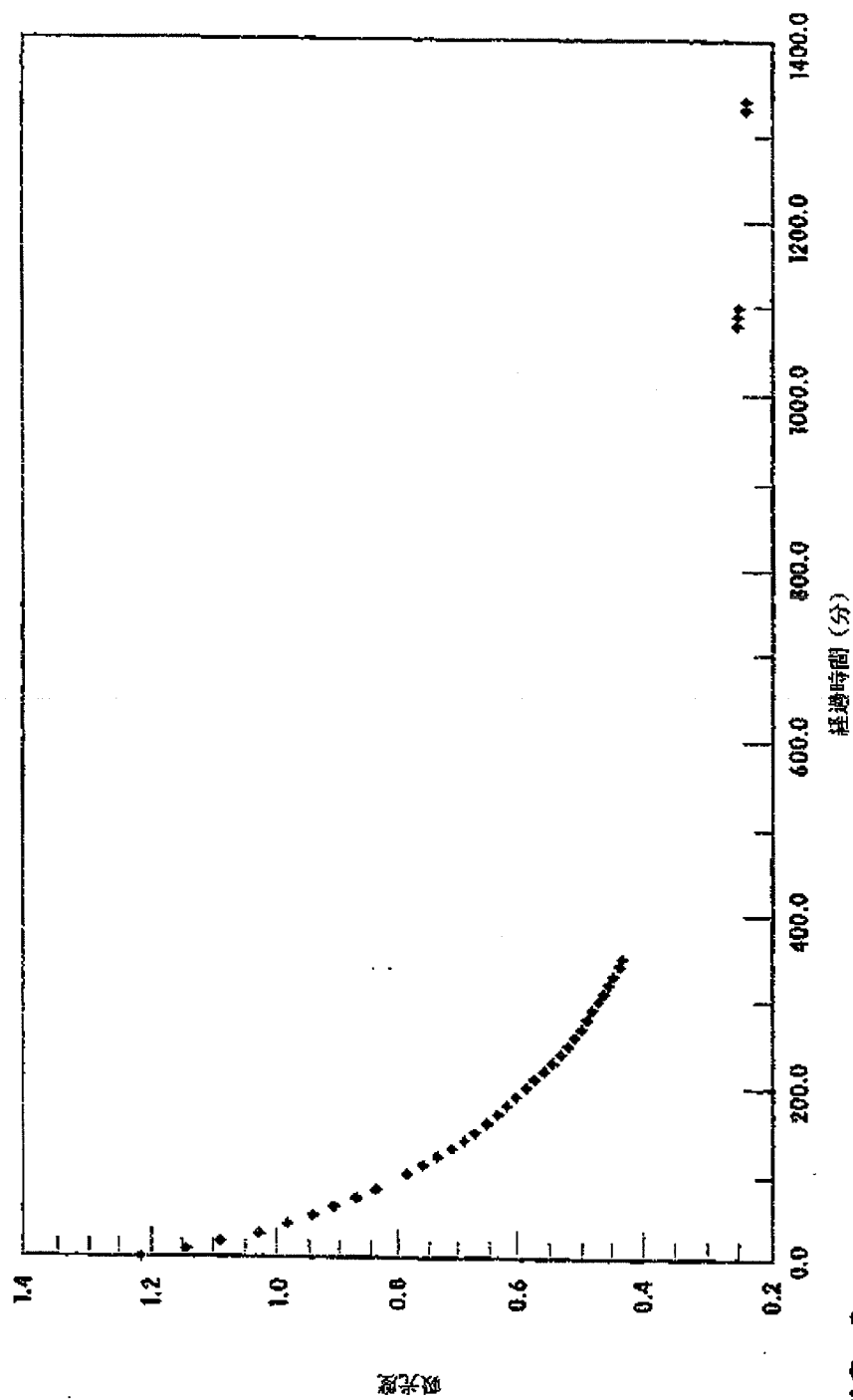
力の有意の増加を示した (対照動物の 31 ± 6 mmHg に比較して、 46 ± 6 mmHg)。図 5 d に示されているように、処置動物にかかわる医薬の作用期間は、約 15 分間 (15 ± 2 分間) であった。さらにまた、図 5 c に示されているように、これらの明確な処置結果は、平均動脈圧 (MAP) における有意の低下を伴うことなく、達成された。対照動物における平均圧力は、 182 ± 6 mmHg で、一定のままであった。医薬処置を受けた動物において、MAP は、医薬投与前の 182 ± 6 mmHg から、 170 ± 8 mmHg に低下したが、この低下は統計学的に有意ではなかった ($p > 0.05$)。

詳細な説明を、本発明の数種の好適例および態様について上記した。しかしながら、これは、本発明の範囲を制限しようとするものではなく、本発明の範囲は、請求の範囲によって決定される。

(37)

特表2002-511838

【図1】



(38)

特表2002-511838

【図 2】

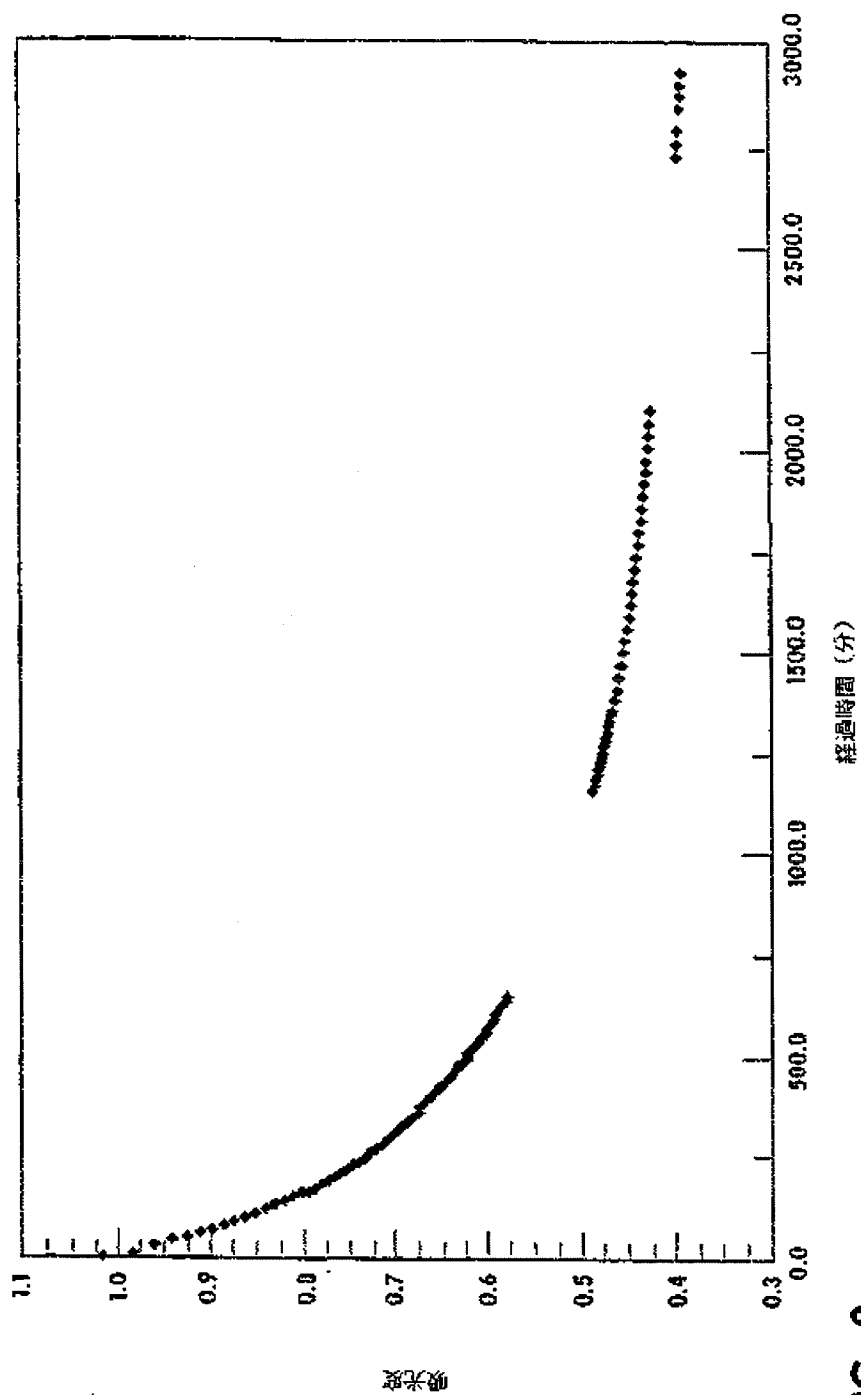


FIG. 2

(39)

特表2002-511838

【図3】

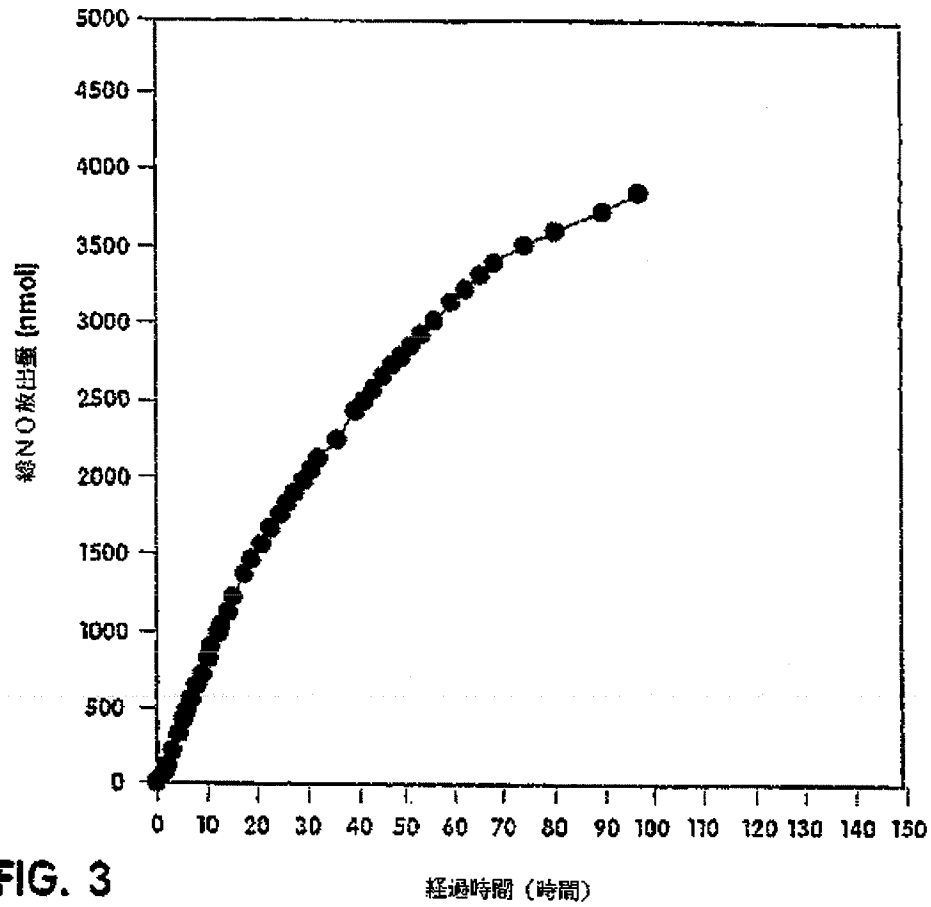


FIG. 3

経過時間 (時間)

(40)

特表2002-511838

【図4】

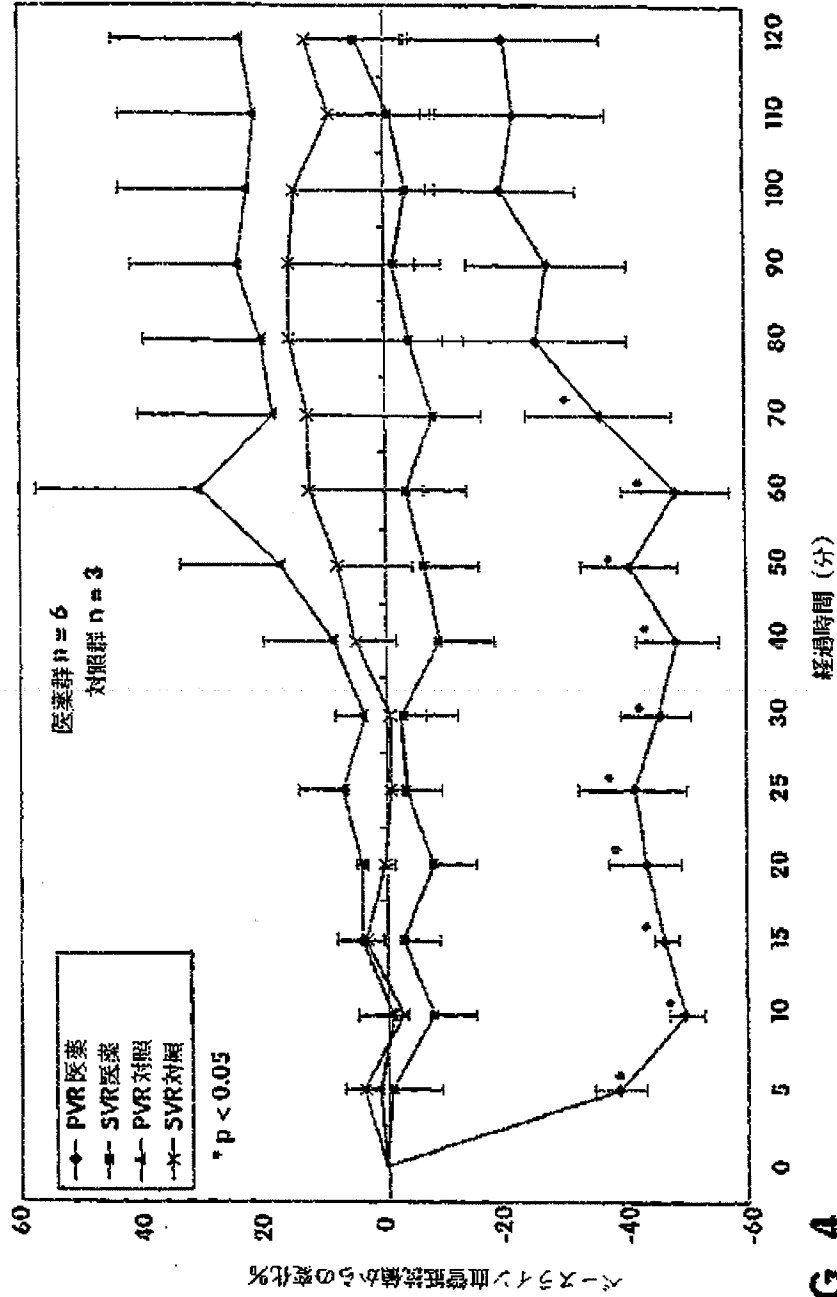


FIG. 4

(41)

特表2002-511838

【図5】

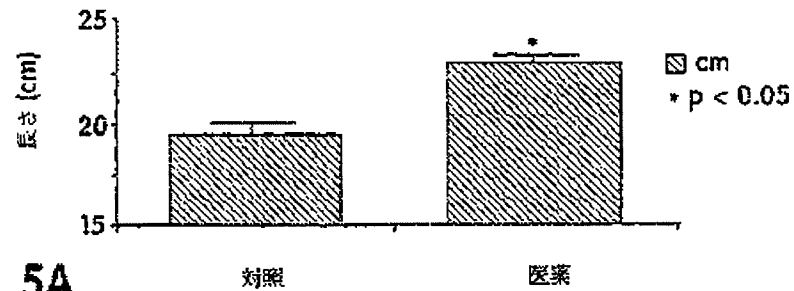


FIG. 5A

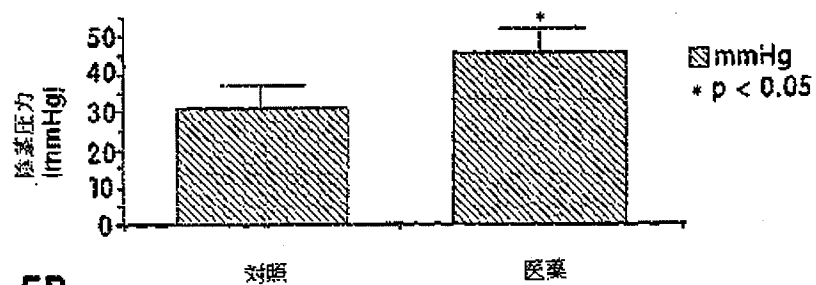


FIG. 5B

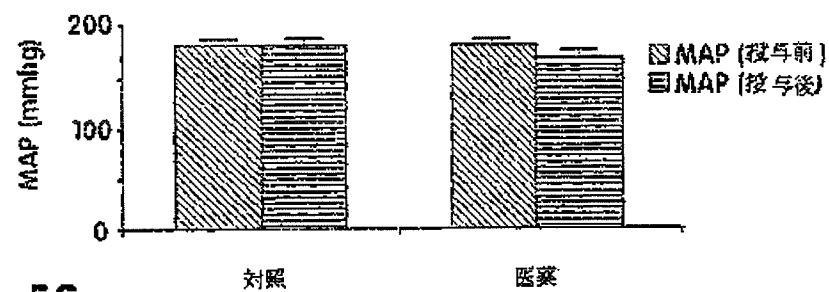


FIG. 5C

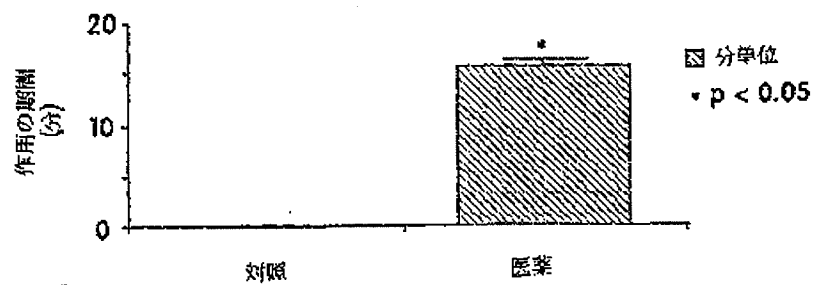


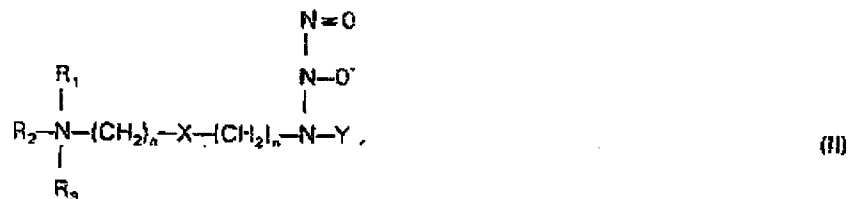
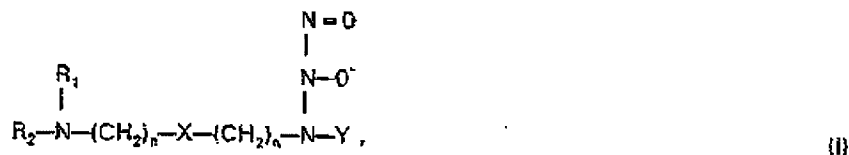
FIG. 5D

【補正内容】

米国特許No. 5 5 2 5 3 5 7には、一酸化窒素を放出することができるポリマー複合体が開示されており、この組成物は、ポリマーおよびこのポリマーに結合した一酸化窒素放出性 N_2O_2^- 官能基を含有する。ポリマーマトリックスに N_2O_2^- 官能基を組み入れることによって、対象の生物学的部位に特異的に施用することができる、ポリマー結合した一酸化窒素／求核物質付加複合体が得られるものと言われている。

上記で検討した関連技術の限界を克服するために、我々は数種の一酸化窒素供与化合物および数種の医薬組成物を開発した。これらの化合物は、肺高血圧症の処置に、および陰茎勃起の媒介に有用であることが証明され、我々は、これらの化合物および組成物が数種の追加の状態および障害の処置にも有益であるものと考えている。

このNO供与化合物は、下記構造の一つを有する三級および四級アミノ脂肪族NO供与化合物あるいはその塩を包含する：



(43)

特表2002-511838

B. 2- (ジメチルアミノ) エチルブトレアネートノノエートの合成

2- (ジメチルアミノ) エチルブトレアネート 3 ml を、高圧ガラスビン (Ace Glass) 中で THF 80 ml に溶解することによって、NO 修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス (N_2) により 82.74 KN/m^2 (12 psi) で浄化し、次いで NO ガスにより 82.74 KN/m^2 (12 psi) で浄化した。NO 圧を 482.63 KN/m^2 (70 psi) まで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18 時間以内に生じ、240 nm における吸光度の観察により監視し、また ^1H NMR により確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート 400 mg が反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物を N_2 ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

その放出プロフィールは、この NO 修飾化合物 5 mg を、リン酸塩緩衝塩類溶液 (pH 7.4) 50 ml に添加することによって観察した。試料を直ちに、HP8452A ダイオード アレイ分光光度計に導入されている石英キュベットに入れた。遊離 NO の量は、250 nm の波長における NO 修飾化合物の吸光度の経過時間にわたる減少を測定することによって測定した。

最初に、放出速度が減少するまで、6 時間の間、10 分毎に測定値を採取した。18 時間および 22 時間の時点で、さらに測定値を採取した。この放出データを用いて、図 1 に示されている放出プロフィールを完成した。この図は、NO 修飾化合物の経過時間にわたる吸光度の減少を示している。

例 2

2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネートノノエートの合成

A. 2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネートの合成

出発物質、2- (ジエチルアミノ) エチルアクリレートおよび 1, 4-ジアミノブタンは、アルドレッチ社 (Aldrich) から 99% の純度で購入し、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン (THF) は、フィッシャー社 (Fisher) から購入し、使用前に、金属ナトリウムおよびベンゾフェノン上で蒸留した。

モノエステル化合物、2- (ジエチルアミノ) エチルブトレアネートは、先ず

(44)

特表2002-511838

2- (ジエチルアミノ) エチルアクリレート 5.0 g を THF 100 ml 中に溶解することによって合成した。この溶液を次いで、250 ml 丸底フラスコ中に含有されている THF 100 ml 中の 5 モル過剰量 (14.5 ml) の 1, 4-ジアミノブタンに、添加ロートにより、激しく攪拌しながら、一定の速度で 8 時間かけて滴下添加した。この反応混合物を、さらに 8 時間、室温で激しく攪拌した。この時点で、反応の完了を ^1H NMR により確認した。THF を回転蒸発により蒸発させることによって、化合物の分離を開始させ、黄色油状生成物を得た。引き続いて、乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。

B. 2- (ジエチルアミノ) エチルブトリアネート/ノエートの合成

2- (ジエチルアミノ) エチルブトリアネート 2 ml を、高圧ガラスビン (Ace Glass) 中で THF 80 ml に溶解することによって、NO 修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス (N_2) により 82.74 kN/m² (12 psi) で浄化し、次いで NO ガスにより 82.74 kN/m² (12 psi) で浄化した。NO 圧を 482.63 kN/m² (70 psi) まで高め、次いで激しく攪拌した。

2- (ジメチルアミノ) エチルブトリアネートのプロピル同族体の乾燥を減圧オープン中で室温において一夜にわたり行った。B. 2- (ジメチルアミノ) エチルブトリアネート/ノエートのプロピル同族体の合成

2- (ジメチルアミノ) エチルブトリアネートのプロピル同族体 3 ml を、高圧ガラスビン (Ace Glass) 中で THF 80 ml に溶解することによって、NO 修飾化合物を製造した。この混合物を窒素ガス (N_2) により 82.74 kN/m² (12 psi) で浄化し、次いで NO ガスにより 82.74 kN/m² (12 psi) で浄化した。NO 圧を 482.63 kN/m² (70 psi) まで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18 時間以内に生じ、240 nm における吸光度の観察により監視し、また ^1H NMR により確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート 400 mg が反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物を N_2 ガス雰囲気

(45)

特表2002-511838

下に、フリーザーで保存した。

その放出プロフィールは、このNO修飾化合物5mgを、リン酸塩緩衝塩類溶液(pH7.4)50mlに添加することによって観察した。試料を直ちに、HP8452Aダイオードアレイ分光光度計に導入されている石英キュベットに入れた。遊離NOの量は、250nmの波長におけるNO修飾化合物の経過時間にわたる吸光度の減少を測定することによって測定した。

最初に、放出速度が減少するまで、11時間の間、10分毎に測定値を採取した。19時間～23時間の間、10分毎に、さらに測定値を採取し、

この混合物を窒素ガス(N₂)により82.74KN/m²(12psi)で浄化し、次いでNOガスにより82.74KN/m²(12psi)で浄化した。NO圧を482.63KN/m²(70psi)まで高め、次いで激しく攪拌した。反応の完了は、18時間以内に生じ、240nmにおける吸光度の観察により監視し、また¹H NMRにより確認した。圧力を注意して放出し、液体層を傾斜除去した。ノノエート500mgが反応フラスコの壁にワックス状物として蓄積した。このワックス状物をN₂ガス雰囲気下に、フリーザーで保存した。

例5

ポリエチレンアミンノノエートの合成

ポリエチレンアミン(PEA)(これは通常、ポリエチレンイミン(PEI)と称される)、および無水品質のアセトニトリルは、アルドレッチ化学社(Aldrich Chemical Company)から購入した。両方共に、さらに精製することなく使用した。

PEA(平均分子量:25000)2.0gを、アセトニトリル70ml中に溶解し、濁った混合物を生成させた。この混合物を、磁気攪拌棒を備えた高压ビン(Ace Glass)中に入れた。この容器を減圧ポンプで脱気し、次いでNOを551.58KN/m²(80psi)で1/2時間導入した。この容器を密閉し、次いで551.58KN/m²(80psi)で24時間放置した。この混合物を次いで、551.58KN/m²(80psi)で1/2時間、NOに再度さらし、再密閉した容器を、551.58KN/m²(80psi)で

(46)

特表2002-511838

さらに24時間放置した。もう一度、新しいNOを、 551.58 KN/m^2 (80 psi) で1/2時間、反応系に導入し、この反応系を再密閉し、次いで 551.58 KN/m^2 (80 psi) でさらに24時間放置した。

生成するNO修飾化合物、PEAノノエートは、ビンの側面に付着した黄色固形物として、溶液から沈殿した。アセトニトリルをデカンテーションにより除去した。沈殿物 1.85 g を採取し、次いで無水アルコールにより、次いで無水ジエチルエーテルにより洗浄した。このNO修飾化合物を、室温で12時間放置した。

このPEAノノエートの放出プロファイルを、HP3396Aクロマトグラフインテグレーター (Chromatography Integrator) と接続しているモニター ラブ (Monitor Labs) モデル8440ー酸化窒素アナライザーを用いて測定した。このアナライザーを、リン酸塩緩衝塩類溶液 ($\text{pH } 7.4$) 25 ml 中の化合物 5.0 mg を含有するインピンジャービン (Ace Glass) に接続した。このインピンジャービンは、全ての発生した一酸化窒素の逃避を防止するために備えられている一方向テフロン製止めコックバルブを備えていた。テフロン製流量計を、この回路の開始部位に挿入した。この流量計は、アナライザーに挿入する前に調整した。このビンの内容物を、連続攪拌し、次いでこの測定系をアナライザー中への 82.74 KN/m^2 (12 psi) におけるヘリウムによりフラッシュした。72時間にわたり、任意の間隔で、測定値を採取した。この放出データを基づいて、図3に示されている放出プロファイルを完成した。

例 6

2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートを用いる、インビボモデルにおける肺高血圧症の処置

雄の未成熟の無作為飼育したヨークシャーブタ (6~10週齢、体重 $10 \sim 15 \text{ kg}$) を、麻酔し、機械呼吸支持下においた。全身麻酔を、亜酸化窒素およびイソフルランにより維持した。(亜酸化窒素は、フリーラジカルー酸化窒素の性質を有していない別種の化学物質である)。分単位換気を調整し、 PaCO_2 を

(47)

特表2002-511838

5. $33 \pm 0.66 \text{ kN/m}^2$ (40 ± 5 トール) に維持し、および pH を 7.35 ~ 7.45 に維持した。大腿部を切開し、大腿部静脈および動脈カテーテルの挿入を行った。胸骨切開 (midsternotomy) を行い、16 mm 心臓排出流量プローベ (cardiac output flow probe)

を、肺動脈の周囲に配置した。圧力測定用に、右動脈、左動脈および肺動脈にカテーテルを挿入し、巾着縫合により固定した。

下記のとおりにして血行動態学的測定値を得た：デジタル読取り機を備えた増幅モニターを駆動する目盛り付きトランスデューサーを用いて、平均動脈圧 (MAP)、平均肺圧 (MPAP)、左動脈圧 (LAP) および右動脈圧 (RAP) を測定した。脈拍酸素濃度計により、心拍数を記録した。肺動脈の周囲の流動プローベに接続した流量計のデジタル読取りから、心拍出量を記録した。この実験の終了時点で、心臓内シャントおよび心臓外シャントを行った。標準式を用いて、肺血管抵抗値 (PVR) および全身血管抵抗値 (SVR) を決定した。動脈血の気体圧力は、目盛り付き血液気体アナライザーを用いて測定した。気体圧力値は中心温度にかかわり補正した。

血行動態学的ベースライン測定値を得た後、大腿部静脈カテーテル中にトロンボキサン A₂ アゴニスト (U46619) を注入することによって、肺高血圧症を誘発させた。この U46619 注入量を定量し、PVR をベースライン測定値の 2 ~ 3 倍に増加させ、そして維持した。

右洞に 30 ゲージ針を配置し、陰茎中への医薬の投与を可能にした。静脈内圧の測定用に、左洞中央に、25 ゲージ針を配置した。全身動脈圧および尿道洞内圧 (mmHg) は、右動脈レベルをゼロ点とした、グラス (Grass) モデル 7 ポリグラフに接続したステータム (Statham) P23 変換器を用いて測定した。陰茎の長さ (mm) は、定規を用いて測定した。動物を、対照群と医薬処置群 (医薬群) の 2 群に分けた。医薬群は 4 匹のネコを包含する。医薬群の各動物に、17 mg 医薬 / 0.2 ml 規定塩類溶液を尿道内投与した。下記に記載の結果は、平均値 ± この平均値の標準誤差として表わす。

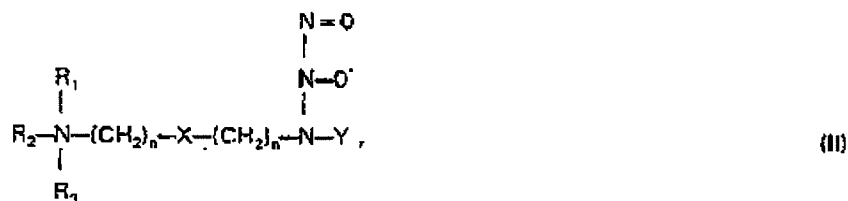
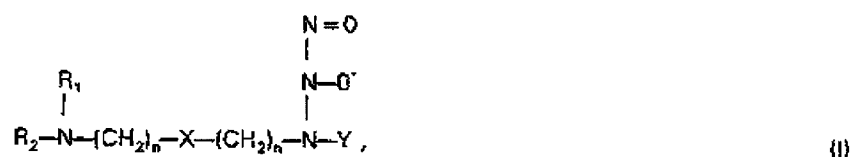
(48)

特表2002-511838

図5 a～5 dに示されている結果は、2-（ジメチルアミノ）エチルプトレアネートノノエート（「医薬」）が陰茎勃起の媒介に有効であることを示している。図5 aを参照すると、医薬を摂取した動物は、対照動物に比較して、陰茎長さの有意の増加を示した（対照動物の 19 ± 0.3 cmに比較して、 23 ± 0.3 cm）。図5 bを参照すると、医薬処置を受けた動物は、医薬投与後に、陰茎圧力の有意の増加を示した【対照動物の 4.13 ± 0.80 KN/m²（ 31 ± 6 mmHg）に比較して、 6.13 ± 0.80 KN/m²（ 46 ± 6 mmHg）】。図5 dに示されているように、処置動物にかかわる医薬の作用期間は、約15分間（ 15 ± 2 分間）であった。さらにまた、図5 cに示されているように、これらの明確な処置結果は、平均動脈圧（MAP）における有意の低下を伴うことなく、達成された。対照動物における平均圧力は、 24.26 ± 0.80 KN/m²（ 182 ± 6 mmHg）で、一定のままであった。医薬処置を受けた動物において、MAPは、医薬投与前の 24.26 ± 0.80 KN/m²（ 182 ± 6 mmHg）から、 22.66 ± 1.07 KN/m²（ 170 ± 8 mmHg）に低下したが、この低下は統計学的に有意ではなかった（ $p > 0.05$ ）。

請求の範囲

1. 下記化合物あるいはその塩からなる群から選択される化合物：



各式中、

(49)

特表2002-511838

Xは、 $\text{O}=\text{C}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、酸素、 $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$ および

アルケニレンからなる群から独立して選択され；

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

Zは、 H およびアルキレンからなる群から選択され；
 $-\text{N}-$

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルであり；そして

n は、2～6の整数である。

2. Yが、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}'-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_1'$ 、 R_2' または $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}'-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_1'$ 、 R_2' 、 R_3' であり、Zが、 $-\text{NH}-$ およびアルケニレンからなる群から選択され、 X' が、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、酸素、 $-\text{NCO}-$ 、 $-\text{CON}-$ およびアルケニレンからなる群から独立して選択され、そして R_1' 、 R_2' および R_3' は独立して、アルキルである化合物あるいはその塩である、請求項1に記載

載の化合物。

3. R_1' 、 R_2' および R_3' が独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである、請求項2に記載の化合物。

4. Xおよび X' が、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ および $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ からなる群から独立して選

択される、請求項2または3のいずれか一項に記載の化合物。

5. Zが、 H である、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。
 $-\text{N}-$

6. 上記化合物が、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネートノノエート、2-(ジエチルアミノ)エチルブトレアネートノノエートおよび2-(ジメチルアミノ)エチルブトレアネートノノエートのプロピル同族体からなる群から選択される、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

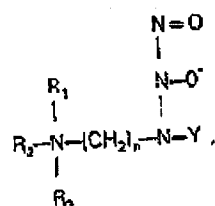
(50)

特表2002-511838

7. Yが、1個または2個以上の水素原子の代わりに窒素含有基を有する、窒素置換アルキルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. R_1 、 R_2 、 R_3 が独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

9. 下記化合物あるいはその塩：



R_1 、 R_2 、 R_3 は独立して、アルキルであり：

Yは、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され：

nは、2～6の整数である。

10. Yが、1個または2個以上の水素原子の代わりに窒素含有基を有する、窒素置換アルキルである、請求項9に記載の化合物。

11. R_1 、 R_2 、 R_3 が独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項9または

10のいずれか一項に記載の化合物。

12. 非ポリマー性の直鎖または分岐鎖のポリアルキレンアミノノエート化合物。

13. ポリアルキレンアミノノエートがポリエチレンアミノノエートおよびポリイソプロピレンアミノノエートからなる群から選択される請求項12に記載の化合物。

14. 哺乳動物の粘膜の先端表面に非ポリマー性一酸化窒素供与化合物を放出させるための生理学的に許容される組成物であって、

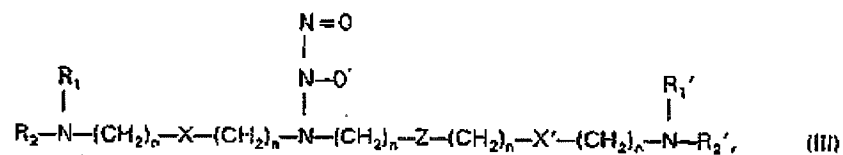
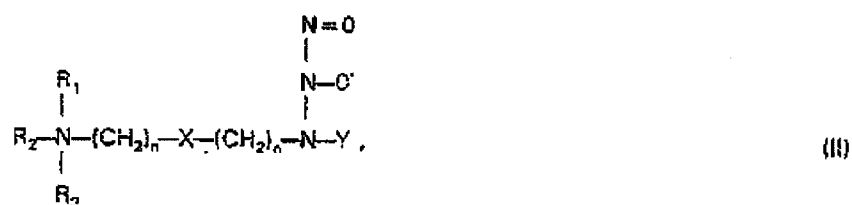
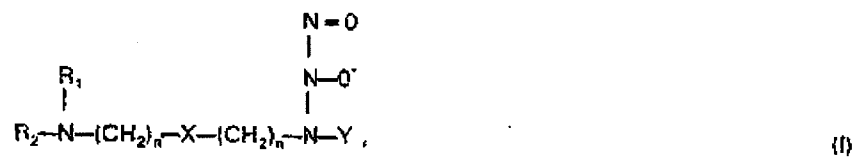
三級アミノ脂肪酸一酸化窒素供与化合物および四級アミノ脂肪酸一酸化窒素供与化合物からなる群から選択される粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物；および生理学的に許容される担体；

を含有する組成物。

(51)

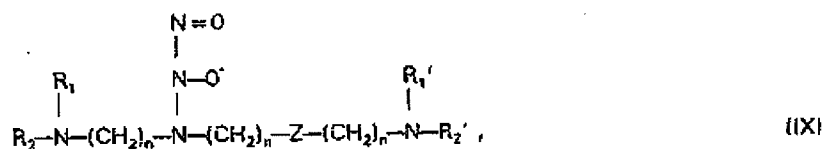
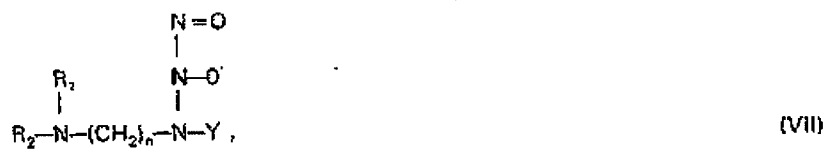
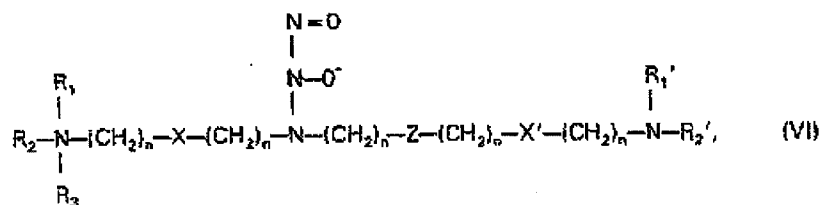
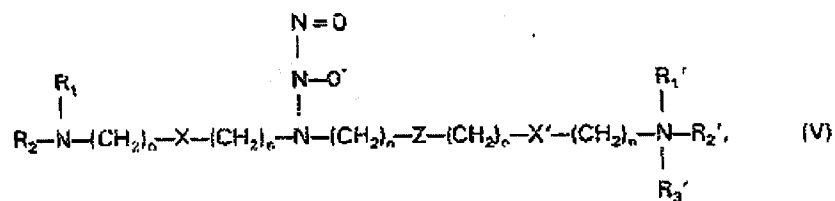
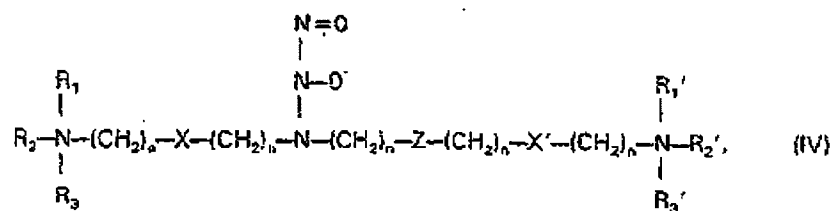
特表2002-511838

15. 上記化合物が、下記化合物からなる群から選択される構造を有する化合物
またはその塩である、請求項14に記載の組成物：



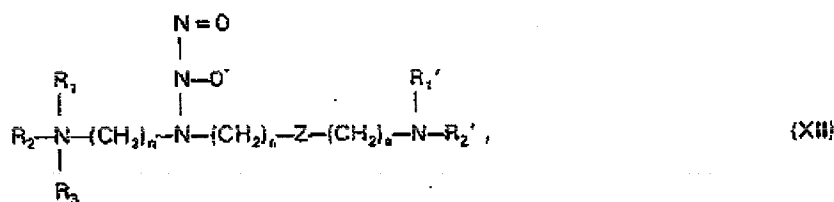
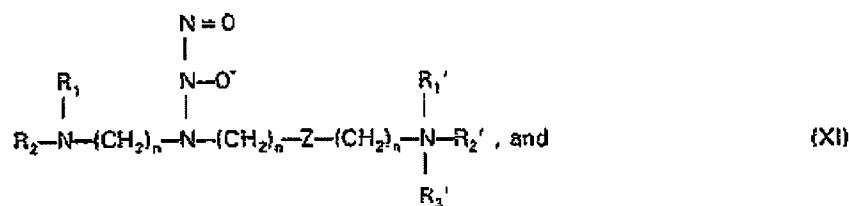
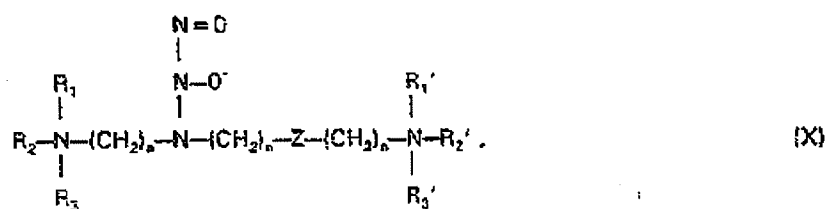
(52)

特表2002-511838

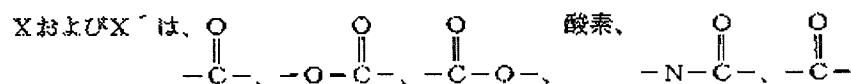


(53)

特表2002-511838



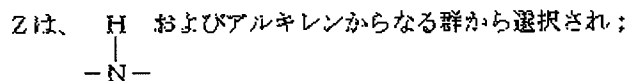
各式中、



N-、アルキレン、アルケニレンおよび $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ からなる群から独立して選択さ

Yは、アルキルおよび置換アルキルかれ：

らなる群から選択され：



R₁、R₂、R₃、R₁'、R₂' および R₃' は独立して、アルキルであり；そし
て

nは、2～6の整数である。

(54)

特表2002-511838

16. XおよびX'が、 $\text{--O--}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C--}}$ および $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C--O--}}$ からなる群から独立して

選択される、請求項15に記載の組成物。

17. Yが、1個または2個以上の水素原子の代わりに窒素含有基を有する、窒素置換アルキルである、請求項15または16のいずれか一項に記載の組成物。

18. R₁、R₂、R₃、R₁'、R₂' およびR₃' が独立して、C₁~C₃アルキルである、請求項15~17のいずれか一項に記載の組成物。

19. 上記化合物が、2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエート、2-(ジエチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートおよび2-(ジメチルアミノ)エチルブトレオネートノノエートのプロピル同族体からなる群から選択される、請求項15~18のいずれか一項に記載の組成物。

20. Zが、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{--N--} \end{array}$ である、請求項15~17のいずれか一項に記載の組成物。

21. 上記粘膜不浸透性一酸化窒素供与化合物が、ポリアルキレンアミンノノエートである、請求項14に記載の組成物。

22. 上記ポリアルキレンアミンノノエートが、ポリエチレンアミンノノエート、ポリイソプロピレンアミンノノエートおよびその組合わせからなる群から選択される、請求項21に記載の組成物。

23. 全身血管抵抗を実質的に減少させることなく、血管を局所的に拡張させる、請求項15に記載の組成物。

24. 性欲促進剤として使用される、請求項23に記載の組成物。

25. 肺高血圧症を抑制または処置する、請求項23に記載の組成物。

26. 上記哺乳動物の肺に投与するために処方されている、請求項23に記載の組成物。

27. エアロゾルまたはスプレーとして処方されている、請求項26に記載の組成物。

28. 上記生理学的に許容される担体が、塩類溶液であり、この組成物が、上記塩類溶液中に上記化合物を、1mg/ml~250mg/mlの濃度で含有する、請求項26または27のいずれか一項に記載の組成物。

(55)

特表2002-511838

- 29. 男性の性的不能を処置する、請求項23に記載の組成物。
- 30. 膣乾燥を抑制または処置する、請求項23に記載の組成物。
- 31. 局所または尿道内投与するために処方されている、請求項29または30のいずれか一項に記載の組成物。
- 32. 親水性ゲルとして処方されている、請求項31に記載の組成物。
- 33. 1mg化合物/kg体重～50mg化合物/kg体重の用量で投与される、請求項28～32のいずれか一項に記載の組成物。
- 34. 胃腸器官の上皮粘膜表面への血液流動を刺激する、請求項23に記載の組成物。
- 35. 非経口投与用に処方されている、請求項34に記載の組成物。
- 36. 口腔の細菌を殺滅する、請求項14に記載の組成物。
- 37. 口腔洗浄剤または歯磨剤として処方されている、請求項36に記載の組成物。

(56)

特表2002-511838

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 97/20104A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C291/04 A61K31/13 A61K31/785 C08F8/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. RELEVANT SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C A61K C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, accession number or file)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indicators, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 525 357 A (L. K. KEEFER ET AL) 11 June 1996 see claims 1,3	15,17,29
A	US 5 208 233 A (L. K. KEEFER ET AL) 4 May 1993 see claim 1, example 1A	1,10,17, 18
A	J. A. HRABIE ET AL: "New nitric oxide-releasing zwitterions derived from polyamines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 58, no. 6, 1993, EASTON US, pages 1472-1476, XP002057438 see example 22; table I	1,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document published on or after the international filing date
- "C" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons specified
- "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other documents
- "Z" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other documents

"E" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 1998

Date of issuing of the international search report

06.04.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5618 Patenkass 2
All - 3200 Maastricht
Tel (+31-70) 3402947, Tr. 31 601 9001,
Fax (+31-70) 3402916

Authorized official

Voyiazoglou, D

Form PCT/ISAE/210 (second sheet) July 1993

(57)

特表2002-511838

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 97/ 20104
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although claims 50-81 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not checked in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.	
Remark on Protest:	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees
Form PCT/ISA/210 (continuation of form sheet (1)) (July 1992)	

(58)

特表2002-511838

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Serial Application No.

PCT/US 97/20104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5525357 A	11-06-96	US 5405919 A	11-04-95
		US 5650447 A	22-07-97
		US 5632981 A	27-05-97
		US 5718892 A	17-02-98
		US 5676963 A	14-10-97
		US 5691423 A	25-11-97
US 5208233 A	04-05-93	US 5039705 A	13-08-91
		AT 130191 T	15-12-95
		AU 638499 B	01-07-93
		AU 6522690 A	18-04-91
		CA 2066409 A, C	16-03-91
		DE 69023660 D	21-12-95
		DE 69023660 T	05-06-96
		EP 0491864 A	01-07-92
		ES 2082005 T	16-03-96
		JP 7098747 B	25-10-95
		JP 5501402 T	18-03-93
		NO 9104022 A	04-04-91

Form PCT/US 97/20104 (published form by agreement) (July 1997)

(59)

特表2002-511838

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	FI	サーチコード(参考)
A61P 9/00		A61P 9/00	
11/00		11/00	
15/00		15/00	
15/10		15/10	
43/00	111	43/00	111
C07C 243/42		C07C 243/42	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L, U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S, D, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F, I, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, M, W, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW			
(72)発明者 スザボ, クサバ			
アメリカ合衆国 オハイオ, シンシナティ, ストーンブリッジ ドライブ 3654, アパートメント ナンバーイー			
(72)発明者 ロゼル, ドミニク, シー,			
アメリカ合衆国 メアリーランド, オデントン, グレイブ アーバー ウェイ 8713			
(72)発明者 ブリリ, リチャード, ジェイ,			
アメリカ合衆国 オハイオ, シンシナティ, アシュレイ メドウ コート 43150			
(72)発明者 ヤコブス, ブライアン			
アメリカ合衆国 オハイオ, シンシナティ, ヒーザー ヒル プールバード 2216			
(72)発明者 スミス, ダニエル, ジェイ,			
アメリカ合衆国 オハイオ, ストウ, リッジライン トレイル 2988			